

**Reninaktivitäten
im juxtaglomerulären Apparat
der Rattenniere im postischämischen
akuten Nierenversagen**

Christina Vogt

1995

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Vorstände: Prof.Dr.med. K. Kramer
Prof.Dr.med. K. Thurau
Prof.Dr.med. E. Gerlach

RENINAKTIVITÄTEN IM JUXTAGLOMERULÄREN APPARAT DER RATTENNIERE
IM POSTISCHÄMISCHEN AKUTEN NIERENVERSAGEN



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Ludwig Maximilians-Universität zu München
in der gesamten Medizin

vorgelegt von

Christina Vogt
aus
München

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. K. Thureau

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.3.1975

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A) EINLEITUNG	1
B) THEORIEN ZUR PATHOGENESE DES AKUTEN NIERENVERSAGENS	2
1. Obstruktionstheorie	2
2. Änderung der Permeabilität	5
3. Hämodynamische Veränderungen	8
4. Renin-Angiotensin-System	9
C) METHODE	15
1. Präparation	15
2. Reninbestimmungen in der Nierenlymphe	15
3. Experimentelles akutes Nierenversagen durch Ischämie	16
a) Versuchsanordnung	16
b) Mikrodisektion des JGA	17
c) Messung der Reninaktivität im einzelnen JGA	18
d) Angiotensinantagonisten	21
D) ERGEBNISSE	23
1. Reninbestimmungen in der Nierenlymphe	23
2. Ischämieversuche	24
a) Scheinoperierte Nieren	24
b) 10 Minuten nach einstündiger Ischämie	28
c) 30 - 40 Minuten nach einstündiger Ischämie	31
d) 2 - 3 Stunden nach einstündiger Ischämie	33
e) Angiotensinantagonisten	39
E) DISKUSSION	44
F) ZUSAMMENFASSUNG	52
G) LITERATUR	53

ABKÜRZUNGEN

ANV = akutes Nierenversagen

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

UV = Urinvolumen

JGA = juxtaglomerulärer Apparat

A) EINLEITUNG

"Es ist in der That sonderbar, daß unter allen Wissenschaften die Physiologie, wenn ich die Anatomie von ihr ausnehme, verhältnismäßig fast die geringsten Fortschritte gemacht hat und größtentheils nichts anderes als einen Wust theils ungegründeter, theils sinnloser Hypothesen enthält. Und daran scheint mir nicht allein die undurchdringlich dunkle Natur des Objekts, von dessen schwieriger Untersuchung ich übrigens mehr als sehr überzeugt bin, sondern außerdem allerhand subjektive Hindernisse Schuld zu seyn. Es fehlt an einem vorgezeichneten zweckmäßigen Plan und an richtigen Regeln, nach welchen wir die Physiologie untersuchen müssen. Wir haben nicht Bestimmtheit und Ordnung genug in unseren Begriffen, streiten uns über Worte, untersuchen nach fehlerhaften Methoden, machen falsche Konsequenzen." (Aus dem Vorwort zu D.J.C. Reil, Archiv für die Physiologie, 1. Bd., 1. Heft, 1795).

Diese selbstkritischen Betrachtungen sollen am Anfang stehen, weil sie trotz der enormen Fortschritte, die die Physiologie in den letzten 200 Jahren gemacht hat, noch eine gewisse Berechtigung zu haben scheinen. Wenn man die frühen Arbeiten, die sich mit dem Problem des akuten Nierenversagens beschäftigen, durchsieht - die ersten ausführlichen pathologischen Überblicke wurden während des 1. Weltkrieges veröffentlicht - kann man feststellen, daß die Hypothesen, die die damaligen Wissenschaftler aufgrund ihrer Befunde erhoben haben, trotz der verhältnismäßig primitiven Hilfsmittel, die ihnen zur Verfügung standen, sich nicht allzu sehr von den Schlußforderungen unterscheiden, die aus heutigen Experimenten unter Verwendung eleganter Methoden, wie Elektronenmikroskopie, Mikropunktionsuntersuchungen und difficilster biochemischer Analysen, gezogen werden.

B) THEORIEN ZUR PATHOGENESE DES AKUTEN NIERENVERSAGENS

1. Obstruktionstheorie. Schon kurz nach dem 1. Weltkrieg wurden die pathologischen Veränderungen an der Niere im akuten Nierenversagen beschrieben. Es wurde vermutet, daß Myohämoglobinurie und Niederschlag des Myohämoglobins im Tubulus bei der Entstehung der beobachteten anatomischen und funktionellen Veränderung beteiligt sind. Bywaters et al. (13) legten später die Histopathologie des "Crush Syndromes" sehr genau dar und betonten das Vorhandensein von intratubulären Hämoglobin- und Myoglobinzylindern verbunden mit Tubulusnekrose, interstitiellem Ödem und geringer entzündlicher Reaktion, Veränderungen, die vor allem im distalen Tubulus beobachtet worden sind.

Zahlreiche Studien (13, 37, 54, 66) dieser Art legten den Gedanken nahe, daß durch intratubuläre Anhäufung von Zellschutt und Zylinderbildung oder durch tubuläre Compression infolge eines interstitiellen Ödems eine tubuläre Obstruktion hervorgerufen wird, die einen erhöhten intratubulären hydrostatischen Druck bewirkt, der dem effektiven glomerulären Filtrationsdruck entgegengerichtet ist und somit die glomeruläre Filtration erniedrigt. Mehrere experimentelle Modelle (35, 43, 45, 51, 60, 66), wie z.B. die Verabreichung von Hämoglobin, Methämoglobin oder die Hervorrufung einer Myohämoglobinurie sind angewandt worden, um diese Theorie des akuten Nierenversagens zu untermauern, wobei gleichzeitig ein deutlicher Anstieg des intratubulären hydrostatischen Druckes nachweisbar sein sollte. Im allgemeinen sind diese Modelle durch fortschreitende Azotämie, Hyperkaliämie, Oligurie und Zylinderbildung gekennzeichnet. Doch schon Bywaters meinte, daß diese Hypothese allein nicht alle klinischen Befunde von Patienten mit akutem Nierenversagen erklären könnte. Er beobachtete, daß bei einem Patienten mit ANV unter Umständen nur ein kleiner Anteil der Nephrone durch Zellschutt und Zylinder verlegt ist und schloß deshalb, daß noch zusätzliche Faktoren in der Pathogenese des ANV eine Rolle spielen müssen. Denn wenn Obstruktion die einzige Ursache wäre, dann müßte der Urin solcher Patienten das Produkt unverändert gebliebener, nicht obstruierter

Nephronen sein, die ihre Fähigkeit, einen normalen Urin zu liefern, nicht verloren haben.

Das ANV infolge Glycerol-induzierter Myohämoglobinurie ist ein beliebtes, schon sehr eingehend studiertes Modell, weil sich ähnliche Befunde wie beim ANV des Menschen nachweisen lassen. Da die Aussagekraft üblicher Clearance-Methoden beschränkt ist, bei Oligurie in besonderem Maße, wurden Mikropunktionsuntersuchungen durchgeführt. Somit wurde es möglich, die Funktionen eines einzelnen Nephrons direkt zu studieren, man konnte nun das Einzelnephronfiltrat bestimmen und gleichzeitig eine Messung des intratubulären Druckes vornehmen. Oken et al. (51) konnten zeigen, daß der hydrostatische Druck proximaler Tubuli in nicht dehydrierten, mit Glycerol behandelten Ratten innerhalb kurzer Zeit (15 - 240 min) von dem Kontrollwert, der bei $15,5 \pm 0,1$ (SE) cm H₂O liegt, auf $9,0 \pm 0,1$ (SE) abfällt und auch noch nach 18 - 26 Stunden erniedrigt bleibt. Cirksena et al. (15) beschrieben einen Abfall des intratubulären Druckes nach i.v. Injektion von Methämoglobinferrozyanid von 25% vor dem Auftreten von Pigmentzylindern, danach blieb er weiterhin erniedrigt und betrug nach 48 Stunden 50% des Normalwertes. Ruiz-Guinazu et al. (60) konnten eine Stunde nach Verabreichung von Methämoglobin einen Anstieg des intratubulären Druckes von $14,6 \pm 2,8$ auf $22,6 \pm 6,6$ mmHg messen; während der oligurischen Phase kollabierten die proximalen Tubuli bei signifikant erniedrigten Drucken. Oken et al. (51) konnten die Zylinder in den Tubuli mit isotoner Kochsalzlösung bei physiologischen intratubulären Drucken von 15 bis 20 cm H₂O (siehe oben) auswaschen. Allerdings konnten sie nicht mehr so leicht bewegt werden, wenn die tubuläre Flußrate mit längerer Versuchsdauer progressiv abnahm. Da also der intratubuläre Druck solcher zylinderhaltigen Nephronen niedrig blieb, scheint das Persistieren der Zylinder eher ein Ergebnis der erniedrigten Flow-Rate als deren Ursache zu sein. Mit Versuchen an kollabierten Tubuli konnten Oken et al. (51) zeigen, daß äußere Kompression allein nicht für den

Tubuluskollaps verantwortlich zu sein scheint, denn es war möglich, in kollabierte Tubuli Flüssigkeit mit Drucken von 1 - 5 mmHg zu injizieren. Diese Werte korrelieren gut mit den Messungen, die von Biber et al. (5) an mit Dichromat behandelten Tieren durchgeführt worden sind. Der durchschnittliche intratubuläre Druck des proximalen Tubulus war $14 \pm 0,4$ mmHg und entsprach somit den Kontrollen.

Diese Gruppe zieht deshalb die Möglichkeit in Erwägung, daß in einem obstruierten Nephron mit epithelialer Nekrose und einer bloßliegenden, höchst permeablen Basalmembran der proximale intratubuläre Druck nicht erkennbar erhöht ist, da der trans-tubuläre Fluß entweder durch einen leichten Anstieg des intratubulären Druckes oder des kolloidosmotischen Druckes der Plasmaproteine beeinflußt wird. Sie nehmen an, da in allen untersuchten Nephronen Zellschutt gefunden worden war, daß viele, wenn nicht alle Nephrone, die nichts zum endgültigen Urin beitragen, teilweise oder ganz blockiert sind und daß dies eine Rolle spielt bei der kompletten Reabsorption (Verlust) von tubulärer Flüssigkeit. (Injizierter Farbstoff war proximal geflossen, aber nachdem er in der Henle'schen Schleife verschwunden war, nicht mehr wie normalerweise im distalen Konvolut an der Oberfläche aufgetaucht.) Daß eine Obstruktion durch intratubuläre Injektion von Kochsalzlösung aufzuheben ist, spricht dafür, daß es sich dabei möglicherweise um eine temporäre Erscheinung handelt. Ähnliche Untersuchungen wurden am Modell der Sublimatniere, bei der kein Anhalt für eine ausgeprägte Zylinderbildung besteht, von Flamenbaum (25) durchgeführt, wobei mit niedriger Dosierung (4,7 mg/kg KG) von Quecksilberchlorid keine signifikante Änderung des hydrostatischen Druckes festgestellt werden konnte; bei höheren Dosen (12 mg/kg KG) gelang es mit Druckwerten (20 - 30 cm H₂O), die unter dem normalen glomerulären Druck lagen, die Zelltrümmer zu bewegen. (Der durchschnittliche glomeruläre Druck liegt entsprechend

den Messungen von Brenner et al. (8) bei 60 cm H₂O, im Vergleich zu früheren Bestimmungen (80 - 120 cm H₂O) ein niedriger Wert.) Neueste Messungen des proximalen intratubulären Druckes mit der Landis Technik ergaben an normalen Nieren Werte von 13,3 mmHg und an Nieren nach 45-minütiger totaler renaler Ischämie 11,2 mmHg (Olbricht et al. (52)). Eisenbach et al. (23) war es ebenfalls nicht möglich, nach 60-minütiger Ischämie erhöhte Druckwerte zu messen, im Gegensatz zu Tanner et al. (67), die am selben Modell einen erheblichen Anstieg des intratubulären Druckes erhalten hatten. Henry et al. (39) konnten ebenfalls - sie arbeiteten am Globin- bzw. Kaliumdichromatmodell - in mit Zylindern gefüllten Tubuli einen erhöhten tubulären Druck messen. Da aber kein Abfall in der Reabsorptionskapazität in Tieren mit akuter Hydronephrose nach Ureterverschluss festgestellt werden konnte, halten sie es für unwahrscheinlich, daß der erhöhte Druck allein für die Zerstörung des Tubulus verantwortlich ist. Wahrscheinlich verstärkt also diese Obstruktion nur die Niereninsuffizienz, ist aber nicht ihre unmittelbare Ursache.

2. Änderung der Permeabilität. Schon 1951 wurde demzufolge von J. Oliver (53) der tubulären Epithelnekrose als Folge einer direkt toxisch wirkenden Noxe oder einer herdförmigen Rindenischämie die Hauptrolle in der Pathogenese des ANV zugeschrieben, wobei dann solche lokalen Läsionen einen Verlust an tubulärer Flüssigkeit in den interstitiellen Raum bewirken und somit eine verminderte Abgabe von Harnvolumen ins Sammelrohr hervorrufen könnten. Durch die Diffusionen direkt zurück in die Blutbahn wären sowohl die Azotämie als auch die Oligurie erklärt. Letztere könnte durch den erhöhten intrarenalen Druck über eine Kompression der afferenten Arteriolen mit der Folge einer verminderten glomerulären Filtration noch verstärkt werden. Es ist nicht verwunderlich, daß dieser Theorie des "passiven backflow" einige Beachtung geschenkt worden ist (3, 4,

5, 25, 28, 58), da man ja oft schwere histopathologische Veränderungen an Patienten mit ANV gefunden hat und deshalb auch von akuter Tubulusnekrose spricht. Allerdings ist es nicht ganz einfach, die einzelnen Befunde der verschiedenen Untersucher miteinander zu vergleichen, da unterschiedliche Modelle des ANV verwendet worden sind.

Die ersten Untersuchungen in dieser Richtung wurden von Richards (58) 1929 durchgeführt. Er konnte mittels Mikropunktionsstudien an Quecksilber vergifteten Fröschen normale oder erhöhte GFR, Oligurie trotz einer hohen tubulären Flußrate und einen Verlust von Phenolsulphatalein aus den Nierentubuli, und zwar vor allem aus den distalen Nephronabschnitten, feststellen. Bank et al. (3) lieferten an der Sublimatniere weitere Hinweise dafür, daß Inulin aus der Tubulusflüssigkeit in die Blutbahn rückdiffundiert. Mittels Konzentrationsbestimmungen von radioaktivem Inulin im Plasma und in der Tubulusflüssigkeit und Messungen des Volumens des proximalen Tubulusinhaltes, der über eine bestimmte Zeit gesammelt worden ist, war es möglich, die GFR einzelner oberflächlicher Nephrone zu bestimmen. Normalerweise blieb das Einzelnephronfiltrat konstant, auch dann, wenn der proximale Tubulus in Abschnitten punktiert worden ist, die weiter entfernt vom Glomerulum liegen, während sie an den Tieren mit ANV einen Abfall des Einzelnephronfiltrates von 63% in glomerulumfernen Tubulusabschnitten gegenüber glomerulumnahen im proximalen Tubulus und einen noch markanteren Abfall in distalen Abschnitten fanden. Daraus und aus der Tatsache, daß Lissamin-Grün, das zwar gefiltert, aber normalerweise weder reabsorbiert noch sezerniert wird, im distalen Tubulus nach Quecksilberchloridgabe nicht mehr nachweisbar war, wurde auf eine erhöhte Zellpermeabilität geschlossen. Steinhauser et al. (64) konnten ähnliche Beobachtungen machen. Andere Studien aber unterstützen diese These nicht. Sowohl Flanigan et al. (28) als auch Barenberg et al. (4), wie auch Flamenbaum et al. (25) konnten zwar einen Abfall der Gesamtnieren-GFR als

auch des Einzelnephronfiltrates feststellen, aber keine vermehrte Resorption von Tubulusflüssigkeit beobachten. Die Messungen des Einzelnephronfiltrates ergaben an verschiedenen Punktionsstellen des proximalen Tubulus konstante Werte. Barenberg et al. (4) nahmen vergleichende Messungen der Gesamt-GFR mit radioaktivem Inulin und Mannitol vor. Bei wesentlich veränderter tubulärer Permeabilität müßte wegen des unterschiedlichen Molekulargewichtes beider Substanzen mehr Mannitol als Inulin verloren gehen. Es konnte jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Verhältnis von Inulinkonzentration im Urin zu Inulinkonzentration im Plasma (U/P Inulin) bzw. U/P Mannitol festgestellt werden.

Wenn die Anurie durch eine vermehrte Resorption von Tubulusflüssigkeit zustande käme, sollte die resorptive Halbwertszeit $t_{1/2}$ verkürzt sein. Das Gegenteil ist aber der Fall, wie mittels Mikropunktionsuntersuchungen nach der Methode des gespaltenen Öltropfens nach Gertz (30) an Nieren nach 30-minütiger Ischämie gezeigt werden konnte (69). Henry et al. (39) machten mit derselben Methode die gleichen Beobachtungen beim Kaliumdichromat und Globin induzierten Nierenversagen. Daugherty et al. (20) fanden an Nieren mit teilweiser arterieller Abklemmung für 3 Stunden, was ausreichend war, um die Filtration zu stoppen, eine vollständige Recovery des mikroinjizierten Inulins im Urin derselben Niere. Neueste Messungen von Olbricht et al. (52) zeigten einen Flüssigkeitsverlust nach 45-minütiger totaler Ischämie von 8% im Vergleich zu den Kontrollnieren. Andere Untersucher, wie Tanner et al. (67) und Eisenbach et al. (23) bekamen aufgrund ihrer Messungen Anhalte für einen vermehrten Flüssigkeitsverlust beim ANV. Weitere Befunde, die eine erhöhte Permeabilität unwahrscheinlich machen, wurden von Flamenbaum (24) am Modell des Uranylнитrat-induzierten Nierenversagens mittels diffiziler Messung der Nierendurchblutung erhoben, wobei die (^{133}Xe) Washout-Methode angewandt worden ist.

Bei geringen tubulären Läsionen beträgt die Inulin-Clearance $1/3$ der Normwerte. In dieser Phase, in der noch keine tubulären Läsionen nachweisbar waren, die für eine erhöhte Permeabilität verantwortlich gemacht werden könnten, war die Inulin-Clearance bereits auf $1/4$ des Normalwertes gesenkt. Die Nierendurchblutung ist in dieser Phase um $1/3$ gegenüber der Norm abgesunken. Die Ergebnisse zeigen, daß sich nicht in allen Modellen des ANV eine vermehrte Flüssigkeitsresorption nachweisen läßt, so daß eine erhöhte tubuläre Permeabilität nicht als alleinige Ursache des ANV angesehen werden kann.

3. Hämodynamische Veränderungen. Schon früher haben einige Arbeitsgruppen eine vaskuläre Konstriktion, die für die Abnahme der GFR verantwortlich ist, gefordert (28, 31, 51). Direkte Messungen der Gesamtnierendurchblutung bei Patienten mit ANV zeigten unter Anwendung von unterschiedlichen Methoden im Durchschnitt eine Abnahme der Durchblutung auf etwa 30% der Norm (12, 41, 56, 57, 65). Untersuchungen wurden vor allem in neuerer Zeit mittels der Gas-Washout-Methode durchgeführt. So konnten sowohl Chedru et al. (14) als auch Ayer et al. (1) einen sofortigen Abfall der Rierendurchblutung zu Beginn des ANV nach Glycerolinjektion beobachten. Flamenbaum (24, 26) konnte sowohl einen Abfall der Gesamtnierendurchblutung als auch eine Umverteilung in der intrarenalen Durchblutung nach i.v. Gabe von Uranyl nitrat am Hund und an der Ratte nachweisen, wobei diese Durchblutungsänderungen mit einer Verminderung der GFR und steigenden Blutharnstoffwerten einhergingen. Von vielleicht noch größerem Interesse sind die Studien von Hollenberg et al. (40, 41), das ANV des Menschen betreffend. Mittels Xe-Washout-Methode und Arteriographie wurde vor allem eine Nierenrindenschämie beim ANV sowohl als Folge von Schock als auch als Folge von Nephrotoxinen, wie z.B. Sublimat, Tetrachlorkohlenstoff und Antibiotika, gefunden. Auch hier wurde eine Abnahme der Nierendurchblutung auf 30% des Normwertes festgestellt. Die Ähnlichkeit der hämodynamischen Verhältnisse sowohl beim

experimentell induzierten als auch beim ANV des Menschen bei unterschiedlicher Genese ist ganz offensichtlich und legt den Gedanken nahe, daß ein Mechanismus über eine Vasokonstriktion mit folgender Minderdurchblutung verantwortlich ist für eine Filtratniedrigung und somit eine Anpassung an die veränderte Leistungsfähigkeit der Niere im ANV ermöglicht wird.

4. Renin-Angiotensin-System. Schon 1937 beschreibt Goormaghtigh (25) (und vor ihm Michailowitsch in Bern in seiner Dissertationsarbeit) den juxtaglomerulären Apparat, wobei er auf den engen Kontakt des JGA zum Gefäßpol des Glomerulums hinweist und in Erwägung zieht, daß die intraglomeruläre Zirkulation davon ununterrichtet wird, was im dazugehörenden Tubulus vor sich geht (s. Abb. 1). Er beobachtete auch bereits eine beträchtliche Hypertrophie und eine verstärkte Granulation der juxtaglomerulären Zellen bei Patienten mit ANV. Aus seinen Befunden zog er den Schluß, daß die beobachtete Anurie beim Crush-Syndrom das Ergebnis einer Vasokonstriktion zunächst in den postglomerulären Arteriolen und später im glomerulären Knäuel ist, die hervorgerufen wird durch vasopressorische Substanzen, die in dessen unmittelbarer Nähe freigesetzt werden. Er forderte weiter, daß diese Vasokonstriktion gefolgt ist von einer paralytischen Dilatation und daß diese glomerulären hämodynamischen Veränderungen eine Verminderung der GFR bewirken (31). Die Annahme einer lokalen Bildung von vasoaktivem Material wurde vor allem in letzter Zeit durch zahlreiche Messungen erhöhter Aktivität im Renin-Angiotensin-System während ANV unterstützt. Tu (72) konnte Renin im peripheren Blut messen, dessen Werte etwa 7-mal höher lagen als unter normalen Bedingungen, die aber in der diuretischen Phase wieder abfielen. Ähnliche Beobachtungen wurden von Kokot et al. (44), Brown et al. (11) und Ochoa et al. (50) gemacht.

Auch im experimentellen Modell des Methämoglobin-induzierten Nierenversagens wurde von Ruiz-Guinazu (59) ein früher Anstieg

der Aktivität im Renin-Angiotensin-System im peripheren Blut beschrieben mit Rückgang auf Normalwerte nach 24 Stunden trotz anhaltender Funktionsstörungen und manchmal sogar Anurie. DiBona et al. (22) und Hayes et al. (38) kamen zu ähnlichen Ergebnissen nach Glycerolgabe. Von Flamenbaum (27) wurde ebenfalls ein Anstieg der Plasmareninaktivität mittels Radioimmunoassay für Angiotensin I beim ANV durch Uranyl Nitratverabreichung gemessen, wobei mit wachsender Funktionsstörung, die durch Verminderung der GFR und der renalen Hämodynamik und kleinen Harnvolumina gekennzeichnet ist, eine kontinuierliche Zunahme der Reninaktivität beobachtet worden ist. Weitere Hinweise für die Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems am ANV lieferten Versuche an salzreich bzw. salzarm ernährten Tieren. McDonald et al. (47) konnten durch Salzdiät und die dadurch bedingte Reninarmut die Tiere vor einem ANV bewahren. Ergänzende Untersuchungen in dieser Richtung wurden von Thiel et al. (68) gemacht, wo die salzreich ernährten Tiere dieselben Funktionsstörungen nach Glycerolgabe entwickelten wie die nicht Renin-verarmten Tiere, nämlich Ischämie, Beeinträchtigung des Nephronfiltrates, tubulärer Kollaps. Sie erholten sich aber wesentlich schneller.

Mittels KCl-Zufuhr - einem Verfahren, mit dem die Renin-Synthese und -Freisetzung gehemmt werden kann (24) - konnte ein ähnliches Absinken der Plasmareninaktivität wie durch NaCl-Belastung, aber ein weniger starker Abfall an renalem Renin Gehalt beobachtet werden und ein - gemessen an der Azotämie - nur geringer Schutz vor dem ANV erzielt werden. Dieser Befund weist darauf hin, daß an der Pathogenese des ANV lokal intrarenales Renin eher als zirkulierendes Plasmarenin beteiligt ist. Daß ein Kontrollmechanismus auf der Ebene der einzelnen Nephron-einheit erfolgt, mit der Macula densa als Receptor der tubulären Funktion und nachfolgender Steuerung der zugehörigen reninhaltigen Zellen, ist eine immer mehr akzeptierte Vorstellung.

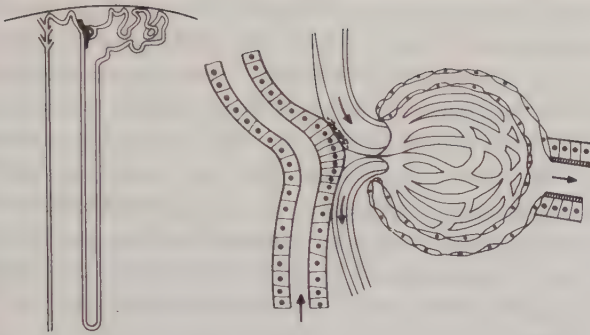


Abb. 1: Schematische Darstellung der anatomischen Beziehung zwischen tubulären und vasculären Strukturen des juxtaglomerulären Apparates in der Einzelneprhoneinheit. Im rechten Teil der Abbildung ist der Kontakt zwischen aufsteigendem Schenkel der Henle'schen Schleife und dem vasculären Pol des Glomerulums in vergrößelter Form dargestellt.

Voraussetzung für einen intrarenalen Steuerungsmechanismus ist, daß die anatomisch-physiologischen Begebenheiten eine Rückkopplung zulassen, was am Einzelneprhon der Fall ist (s. Abb. 1). Besonders bedeutsam ist hierfür die enge Beziehung zwischen vasculärem Pol des Glomerulums und dem aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife. Die Tubuluszellen am Kontaktpunkt, die sich von den übrigen Zellen histologisch unterscheiden durch einen asymmetrischen Aufbau mit einseitiger Lokalisation der Mitochondrien, wie er typisch ist für Zellen, die eine Net-

Lebewegung von Substanzen bewirken, stehen in räumlich sehr enger Verbindung zu den Renin-bildenden Zellen der afferenten Arteriolenwand. Die entscheidende Untersuchung zur Frage der Lokalisation von Renin wurde von Cook et al. (16) am Kaninchen durchgeführt, wodurch die Möglichkeit einer lokalen Steuerung der Angiotensinbildung in Betracht gezogen werden muß. 1964 gelang Hartroft (36) der Nachweis der Lokalisation von Renin in den juxtaglomerulären Zellen mit Hilfe der fluoreszierenden Antikörpertechnik. Granger et al. (33) konnten durch Inkubation einzelner mikrodissasierter juxtaglomerulärer Apparate der Rattennieren mit hochgereinigtem Rattensubstrat, welches wesentliche Voraussetzung ist für enzymkinetische Untersuchungen von juxtaglomerulären Apparaten, Angiotensin II nachweisen, was bedeutet, daß hier ausreichende Mengen von Converting Enzym-Aktivität vorhanden sein müssen. Schließlich ist für die Annahme einer lokalen Angiotensin II-Bildung im JGA noch von Wichtigkeit, daß Lever et al. (46) den Nachweis von Reninsubstrat in der Nierenlymphe erbringen konnten, was wahrscheinlich macht, daß auch in der interstitiellen Flüssigkeit des Nierengewebes und damit wohl auch im interstitiellen Raum des JGA Reninsubstrat vorhanden ist. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der granulierten Zellen in der Arteriolenwand zeigten mit großer Regelmäßigkeit Myofibrillen, also kontraktile Strukturen. Somit könnte auf eine bestimmte Tubulusflüssigkeit, die ja die Resorptionskapazität der vorgeschalteten Nephronabschnitte widerspiegelt, über eine vasokonstriktorische Widerstandsänderung die Größe des Glomerulumfiltrates geändert werden (Cortney et al. (17)). Schnermann et al. (61) konnten mit einer diffizilen Mikropunktionstechnik einzelne Henle'sche Schleifen in vivo perfundieren und gleichzeitig in demselben Nephron das Glomerulumfiltrat und die Zusammensetzung am Ende der Henle'schen Schleife bestimmen. Es gelang ihnen, die von Thureau vermutete Abhängigkeit der GFR von der Stromstärke in der Henle'schen Schleife und den damit einhergehenden

Änderungen der Natriumkonzentration im Macula densa-Segment zu quantifizieren. Die Untersuchungen von Schnermann et al. (62) vor und nach 30-minütiger Ischämie der Niere zeigten, daß nach der Schädigung, die mit einer verminderten Resorptionsfähigkeit einherging (s. S. 7), die Verdünnungsfähigkeit des aufsteigenden Schenkels stark herabgesetzt ist. Die fröhdistalen Na-Konzentrationen nach halbstündiger Ischämie waren erhöht, die GFR erniedrigt bis maximal 90%. Sie war in den Fällen am wenigsten abgefallen, in denen die Natriumkonzentration am wenigsten angestiegen war. Die Korrelation zwischen Natriumkonzentrationszunahme am Ende der Henle'schen Schleife und der Größe des Nierengesamtfiltrates ergibt die Beziehung, die in der 2. Abb. dargestellt ist.

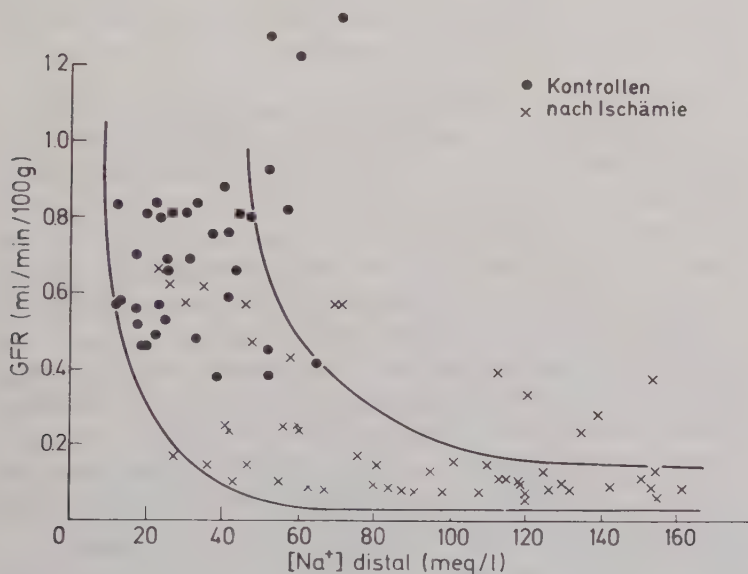


Abb. 2: Beziehung zwischen fröhdistaler Natriumkonzentration und Glomerulumfiltrat der Gesamtniere vor (.) und nach (x) renaler Ischämie.

Durch die Untersuchungen von Dahlheim et al. (18), in denen die optimalen Reaktionsbedingungen für die Inkubation mikrodissezierter JGA von Ratten mit homologem Rattensubstrat definiert worden sind, wurde es möglich, eine Korrelation zwischen der Natriumkonzentration eines perfundierten Nephrons und der Reninaktivität des dazugehörenden JGA aufzuzeigen (34). So lag es nun nahe, zu untersuchen, ob auch beim ischämisch bedingten ANV intrarenales Renin im Bereich des JGA aktiviert wird. Bevor diese Untersuchungen in Angriff genommen wurden, sind Messungen der Reninaktivität in der Nierenlymphe, dem renal-venösen und dem arteriellen Plasma von normalen Tieren durchgeführt worden.

C) METHODE

1. Präparation. Die Versuche wurden an männlichen, 150 - 250 g schweren Sprague Dawley-Ratten durchgeführt, die mit Altromin-Standarddiät ernährt worden sind und freien Zugang zu normalem Trinkwasser hatten. Die Tiere wurden mit Thiobarbital (Inactin, 100 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) anästhesiert und auf eine Wärmeplatte gelegt, um eine konstante Körpertemperatur von 37° C aufrecht zu erhalten, die mit einer rektalen Sonde gemessen wurde. Die Trachea wurde mit einem Polyäthylenschlauch intubiert, über den sie abgesaugt werden konnte. Über einen Katheter in der Arteria carotis wurde der arterielle Blutdruck mit einem strain gauge und Atlasdruckverstärker kontrolliert. Um Flüssigkeitsverluste auszugleichen, wurde den Tieren über einen Katheter in der Vena jugularis isotone Kochsalzlösung in einer Menge von 0,6 ml/h/100 g Körpergewicht infundiert.

2. Reninbestimmungen in der Nierenlymphe. Die linke Niere wurde mit warmem Paraffinöl (37° C) überspült. Der Endharn wurde über einen Ureterkatheter, dessen Spitze im Nierenbecken lag, entnommen. Ein Hiluslymphgefäß wurde mit einem Polyäthylenkatheter, äußerer Durchmesser ca. 300 µ, möglichst in unmittelbarer Nähe der Niere oberhalb von Verzweigungen kanüliert; andere Lymphgefäße wurden nicht abgebunden. Die Lymphe wurde über eine Stunde in einem kleinen, vorher abgewogenen Eppendorf-Gefäß im Eisbad gesammelt. Am Schluß der Sammelperiode wurden Blutproben aus der Arteria carotis und der Nierenvene durch Punktion mit einer 18-Kanüle entnommen. Das Serum wurde sofort abgetrennt und tiefgefroren. Innerhalb der nächsten 24 Stunden wurde die Reninbestimmung vorgenommen.

Die Reninaktivität mit der Methode von Boucher (7) zu erfassen, war nicht möglich, da diese für Plasma und dort für wesentlich größere Volumina gedacht ist. Wir erhielten einen Anhalt für die Größe der Reninaktivität, indem wir 0,01 - 0,02 ml der gewonnenen Lymphe zu 0,1 ml Rattensubstratlösung (pH 6,5) gaben,

die 150 mMol Phosphatpuffer und ca. 1000 ng/ml Renin gelöst enthält. Die gebildete Angiotensinaktivität wurde reaktionskinetisch in dem auf 37° C erwärmten Inkubationsgemisch mit Hilfe des Angiotensinrattentests (siehe später) in einem Zeitraum von 60 Minuten bestimmt. Zur Blockierung der Angiotensinasen wurde 0,01 - 0,02 ml EDTA 20 mg/ml verwendet. Die Bestimmung der Plasareninaktivität wurde entsprechend mit 0,2 ml Serum durchgeführt.

3. Experimentelles akutes Nierenversagen durch Ischämie. In diesen Experimenten wurde die linke Niere durch einen medianen Bauchschnitt freigelegt. Den Tieren wurde die Nacht vorher das Futter entzogen. Die Ureteren beider Nieren wurden mit Polyäthylenkathetern in Blasennähe kanüliert. Zur einfachen Funktionskontrolle wurde den Tieren nach der Präparation Lissamin-Grün injiziert. Bei normaler Passagezeit von 9 (prox.) bzw. 25 - 30 (dist.) sec wurde zur Bestimmung der GFR über den Jugulariskatheter nach initialer Injektion von 0,5 ml einer 5%igen Inulinlösung (Inutest, Laevosan) in isotoner NaCl-Lösung 0,6 ml/h/100 g Körpergewicht infundiert. Nach GFR-Kontrollwerten beider Nieren über eine Stunde wurde die linke Nierenarterie in der Nähe ihres Ursprungs vorsichtig freipräpariert und mit einer kleinen Klemme (Haarclip oder feine Pinzette) die Durchblutung eine Stunde lang vollkommen unterbrochen. Währenddessen wurde die GFR der rechten Niere weiterhin gemessen. Nach Öffnung der Klemme wurde die GFR beider Nieren über unterschiedliche Zeiträume hinweg bestimmt (10, 30 - 40, 120 - 180 Minuten).

Die Clearance-Perioden betrugen 10 Minuten, die Blutproben wurden am Ende jeder Sammelperiode entnommen. Die Inulinkonzentration wurde nach der Anthronmethode von Führ et al. (29) bestimmt.

Zur Bestimmung der Reninaktivität im einzelnen JGA wurde in Anlehnung an die Methode von Granger et al. (33) folgendermas-

sen vorgegangen:

Nach Wiedereingangskommen der Nierendurchblutung und der GFR in der geklemmten Niere wurde ein Silicone-Kautschuk-Gemisch (Microfil, Canton Biomedical Products, Inc., Boulder, Colorado) in den Carotiskatheter injiziert, um die Kapillaren beider Nieren zu füllen. 0,4 ml MV-122 "Yellow", 0,6 ml MV "diluent" und 0,03 ml MV "curing agent" wurden zu "Microfil" zusammengerührt und innerhalb von 15 Minuten verwendet. Etwa 1 ml dieser Mischung wurde in einem Stoß unter mikroskopischer Beobachtung der Nierenoberfläche schnell injiziert. Die Nierenvene und -arterie beider Nieren wurden gleichzeitig abgeklemmt, sobald der Farbstoff in den oberflächlichen Glomerula auftauchte, um somit das weitere Fortschreiten im Nierengefäßsystem zu verhindern. Die Nieren wurden sofort entfernt und in ein Aceton-Trockeneis-Gemisch getaucht. Nach 3 Minuten wurden sie aus der Gefrierflüssigkeit entnommen und bis zur Gefriertrocknung in der Kühltruhe bei -32°C offen gelagert. Um Beschädigungen der Nieren mit folgender starker Erschwerung der Mikrodissektion zu vermeiden, war es wichtig, die Nieren lange genug in der Kühltruhe abtrocknen zu lassen. Im Anschluß daran erfolgte die Gefriertrocknung bei -5°C über 24 - 36 Stunden. Bis zum Gebrauch wurden sie in der Kühltruhe geschlossen gelagert. Die einzelnen JGA wurden mikrodisseziert und innerhalb von 24 Stunden analysiert.

Unter optischer Kontrolle mit dem Stereomikroskop wurde die Niere dekapsuliert. Sie wurde gedrittelt und von jedem Teil wurden mit bloßer Hand möglichst dünne Scheibchen abgeschnitten. Diese wurden mit einem Tropfen 90%igen Glycerins bedeckt und bei Raumtemperatur bei 100 - 160-facher Vergrößerung mit Hilfe feiner, in einem Kunststoffhalter fixierter Nadeln disseziert. Wie A. Grüner (34) in seiner Dissertationsarbeit hat zeigen können, war ein Einfluß des Glycerins auf die Reninaktivitäten auszuschließen, indem 2 JGA einmal ohne, das andere Mal mit Glycerinbeigabe untersucht wurden. Die dabei gemessenen Reninwerte waren

nicht signifikant unterschiedlich, die optischen Bedingungen für die Microdissektion waren aber gegenüber dem früher verwendeten Paraffinöl wesentlich besser.

Ein Glomerulum und sein JGA wurden freipräpariert, wenn eine einwandfreie Füllung der Bowman'schen Kapsel des Glomerulums, eine einwandfreie Erkennbarkeit des Gefäßpols und der Verlauf der afferenten Arteriole gesichert war. Das Glomerulum, das glomerulumnahe Ende der afferenten Arteriole (in der Länge dem Durchmesser des Glomerulums entsprechend) und das Tubulusgewebe in deren unmittelbaren Nachbarschaft wurden für die enzymatischen Bestimmungen verwendet. Im Folgenden wird dieses Präparat "JGA" genannt, obwohl unter den genannten Versuchsbedingungen nicht ausgeschlossen ist, daß die Reninaktivität unmittelbar benachbarter Strukturen mit gemessen wurde. Die einzelnen Schritte der Mikrodisektion sind in den Abbildungen 3 - 5 zu sehen. Der dissezierte JGA wurde auf ein winziges Stückchen Plastikfolie gelegt und damit für die enzymatische Messung auf den Boden eines sterilen, silikonisierten Polyäthylengefäßes (Eppendorf Reaktionsgefäß 3810) gebracht, wobei jeder einzelne Schritt unter dem Stereomikroskop kontrolliert wurde. Von jeder Niere, der geklemmten und der unberührten desselben Tieres wurden jeweils 6 einzelne, oberflächliche JGA disseziert und bis zur Messung, die spätestens 24 Stunden später erfolgte, bei -32°C einzeln gelagert. In einigen Versuchen wurden 5 einzelne JGA disseziert und die Reninaktivität der ganzen Gruppe auf einmal gemessen.

Die enzymatischen Bestimmungen wurden nach der 1970 von Dahlheim et al. (18) entwickelten Methode im Labor von Herrn Dr. Dahlheim durchgeführt. Die Möglichkeit, mit dieser Methode auch kleine Mengen von Renin zu messen, beruht auf der Verwendung von hochgereinigtem Substrat. Die hohe spezifische Substratkonzentration von ca. 1000 ng/ml zusammen mit dem geringen Inkubationsvolumen ermöglichen es, die Reninaktivität eines einzigen JGA enzymkinetisch innerhalb von 15 - 60 Minuten zu analysieren,

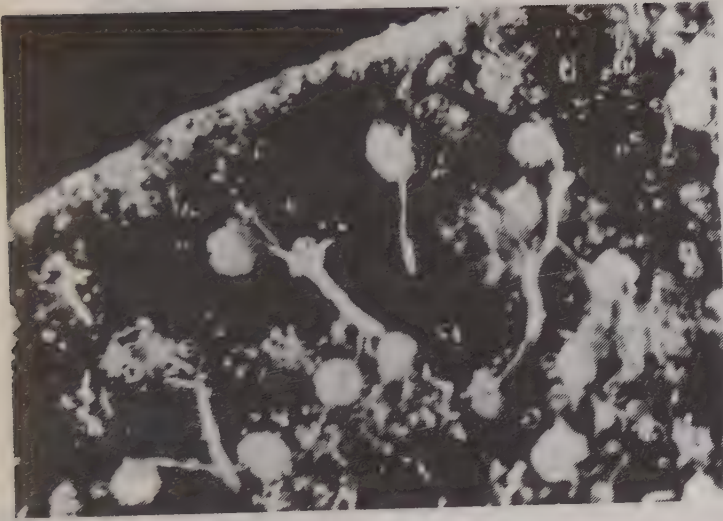


Abb. 3 und 4: Darstellung der Gefäße und Glomerula durch intra-
vasale Füllung mit "Microfil" (ca. 100-fache bzw.
300-fache Vergrößerung)



Abb. 5: Mikrodisseziertes Einzelglomerulumpräparat mit afferenter und efferenter Arteriole = "JGA-Präparat" (ca. 300-fache Vergrößerung)

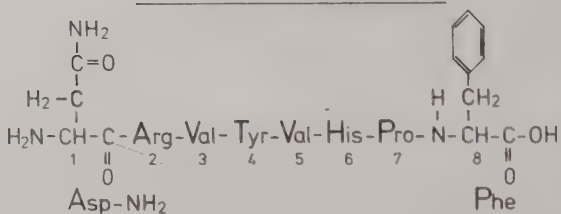
ein wesentlicher Fortschritt gegenüber früheren Methoden, bei denen bis zu 96 Stunden inkubiert werden mußte (Brown et al. (9, 10)). Die einzelnen mikrodissezierten JGA wurden mittels Ultraschallhomogenisierung in 0,1 ml Inkubat aufgeschlossen und bei 37° C inkubiert. Da die Temperaturabhängigkeit in diesem Bereich einen steilen Verlauf zeigt, war der genauen Einhaltung der Inkubationstemperatur größte Aufmerksamkeit zu schenken. Die Versuche wurden in 150 mMol/l Phosphatpuffer bei einem pH von 6,5, bei dem sich die maximale Angiotensinbildungsrate hat finden lassen, durchgeführt. Das in die Testratte injizierte Volumen betrug zwischen 0,05 und 0,01 ml (optimaler Bereich zur quantitativen Angiotensinbestimmung im Rattenversuch). Die

im Inkubationsgemisch gebildete Menge Angiotensin wurde mittels Blutdruckmessung gegen entsprechende Dosen Hypertensin Ciba an narkotisierten Ratten quantifiziert.

In einigen Versuchen wurde neben der Reninaktivität auch die Angiotensinase II-Aktivität gemessen und als Halbwertszeit für den Abbau synthetischen Angiotensin II ($t_{1/2}$) ausgedrückt (19).

Um einen direkteren Hinweis für eine funktionelle Bedeutung der lokalen Angiotensinbildung zu erhalten, wurde einigen Tieren ein Angiotensinantagonist - Dimethyl Glycin 1-Isoleucin⁸-Angiotensin II - (Abb. 6) in einer Dosis von 500 - 1000 ng pro Minute via arteria spermatica infundiert. 5 Tiere wurden vor dieser Infusion mit α -Methyl DOPA vorbehandelt. Sie erhielten 20 Tage lang 50 mg in Trinkwasser gelöstes α -Methyl DOPA. Es wurde die Wirkung der Angiotensinantagonisteninfusion auf die normale Nierenfunktion und auf die Nierenfunktion 140 Min nach einstündiger Ischämie untersucht. Bei den Tieren, die zusätzlich mit α -Methyl DOPA behandelt worden sind, wurde die GFR und die JGA-Reninaktivität 1 Stunde nach einseitiger Ischämie gemessen.

Synthetic Angiotensin II



[Me₂Gly¹, ILe⁸]-Angiotensin II

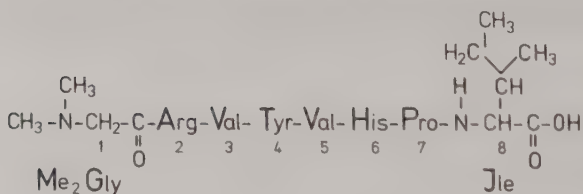


Abb. 6: Oben - Synthetisches Angiotensin II

Unten- Dimethyl Glycin 1-Isoleucin8-Angiotensin II

D) ERGEBNISSE

1. Reninbestimmungen in der Nierenlymphe. Die hiläre Nierenlymphe wurde von 10 Tieren mit einem mittleren Gewicht von $246 \pm 8,9$ (SE) g über eine Stunde gesammelt. Die durchschnittliche Flußrate der Lymphe in dem kanülierten Gefäß betrug $0,046 \pm 0,01$ (SE) ml/h. In Abb. 7 ist die Zeitabhängigkeit der Angiotensinbildungsrate in der Nierenlymphe, im arteriellen und im renalen, venösen Plasma eines Experimentes dargestellt.

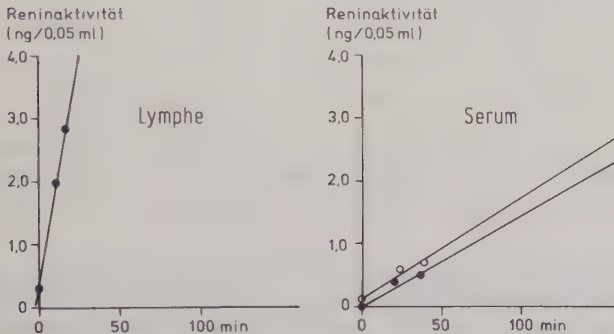


Abb. 7: Zeitabhängigkeit der Angiotensinbildungsrate in der Nierenlymphe, im arteriellen und renalen, venösen Plasma (• arteriell, o venös)

Die Steilheit der Kurve (= Angiotensinbildungsrate) ist bei Substratüberschuß ein direktes Maß für die Reninaktivität. Es ist ersichtlich, daß die Reninaktivität in der Lymphe wesentlich höher als im arteriellen Plasma oder im Nierenvenenplasma

ist. Die einzelnen Ergebnisse der 10 Versuche sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Reninaktivität (ng/O,05 ml · h) in der Nierenlymphe, dem arteriellen und venösen Plasma

Lympe	arter. Plasma	ven. Plasma
1,2	1,0	-
1,1	0,6	-
18,4	1,2	-
18,4	0,4	-
10,6	1,6	2,4
60,0	0,8	1,2
4,4	0	0,8
3,8	0,5	-
3,0	0,6	0,4
4,0	0,7	0,5
12,5 $\pm$ 5,7 (SE)	0,7 $\pm$ 0,1 (SE)	1,1 $\pm$ 0,4 (SE)

Der Mittelwert der Reninaktivität betrug für die Nierenlymphe $12,5 \pm 5,7$ (SE) ng/O,05 ml · h und ist signifikant unterschiedlich ($p < 0,0025$) von den im Plasma gefundenen Werten, die bei $0,7 \pm 0,1$ (SE) ng/ml · h (arteriell) und $1,1 \pm 0,4$ (SE) ng/O,05 ml · h (venös) lagen. Der Unterschied zwischen den arteriellen und venösen Plasmawerten ist nicht singifikant. In Abb. 8 ist das Ergebnis dieser Untersuchungen graphisch dargestellt.

2. Ischämie-Versuche. In einer Kontrollgruppe wurden Präparation und experimentelles Protokoll wie in den nachfolgenden Ischämie-Versuchen durchgeführt, jedoch ohne Abklemmung der freigelegten linken Nierenarterie. Mit diesen "Scheinabklemmungsversuchen"

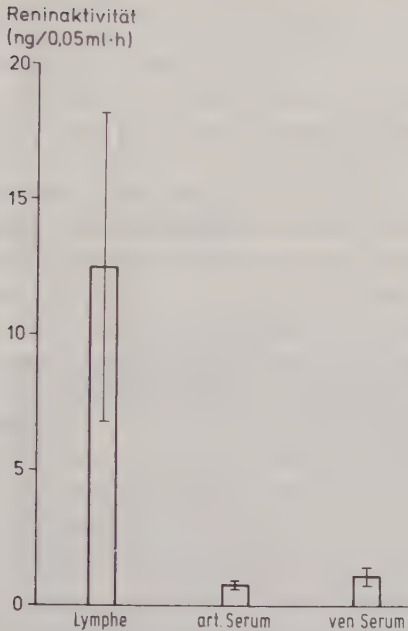


Abb. 8: Reninaktivität in der Nierenlymphe, dem arteriellen und renalen, venösen Plasma

sollte gesichert werden, daß vergleichbare Ergebnisse in der linken und rechten Niere unter diesen Versuchsbedingungen erhoben werden. Das mittlere Gewicht dieser Tiere betrug $227,4 \pm 11$ (SE) g. Die Einzelwerte für das Urinvolumen (UV), das Verhältnis der Inulinkonzentration von Urin zu Plasma (U/P_{INULIN}), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die als Inulin-Clearance gemessen worden ist, und die Reninaktivität der JGA der linken (zum Schein abgeklemmten) und der rechten (unberührten) Niere sind in Tabelle 1 aufgeführt. Der Blut-

TABELLE 1

Nr.	ZEIT min	rechts			vor Ischämie			links			ZEIT min	rechts			nach "Ischämie"			links		
		UV u./min	U/P Inulin	GFR ml/min	UV u./min	U/P Inulin	GFR ml/min	UV u./min	U/P Inulin	GFR ml/min		UV u./min	U/P Inulin	GFR ml/min	JGA ng/O ₂ ·ml·h	UV u./min	U/P Inulin	GFR ml/min	JGA ng/O ₂ ·ml·h	
1	0-20 20-40 40-60	3,6 3,5 2,6	477,5 459,8 359,4	1,7 1,6 0,9	4,9 3,5 4,1	373,0 448,6 352,2	1,8 1,6 1,5	3,5 3,5 2,8	386,2 423,2 423,6	1,3 1,5 1,2	0-20 20-40 40-60	3,5 3,5 2,8	386,2 423,2 423,6	1,3 1,5 1,2	6,7	6,4 4,9 5,5	368,0 365,3 352,3	2,2 1,8 1,9	4,8	
2	0-20 20-40 40-60	4,0 2,7 3,1	341,7 557,6 549,0	1,4 1,5 1,7	3,7 2,3 2,5	422,3 584,4 585,4	1,6 1,4 1,4	1,3 0,7 0,7	570,3 495,6 970,6	0,7 1,7 0,6	0-20 20-40 40-60	1,3 3,8 0,7	570,3 495,6 970,6	0,7 1,7 0,6	12,0	5,3 3,8 3,1	335,2 409,3 408,5	1,8 1,6 1,5	8,8	
3	0-20 20-40 40-60	2,2 1,8 1,0	559,1 581,5 320,7	1,2 1,1 0,8	2,3 2,3 2,6	561,4 379,3 347,2	1,3 0,9 1,0	2,9 2,8 ---	379,3 507,2 ---	1,1 1,4 ---	0-20 20-40 40-60	2,9 2,8 ---	379,3 507,2 ---	1,1 1,4 ---	9,5	4,5 4,0 2,1	376,7 464,8 523,4	1,7 1,9 1,1	11,2	
4	0-20 20-40 40-60	0,8 1,0 1,0	119,0 663,5 810,5	0,9 0,7 0,8	0,9 1,2 1,2	488,4 677,4 853,6	0,4 0,8 1,0	1,4 2,3 1,5	700,7 763,2 822,4	1,0 1,7 1,3	0-20 20-40 40-60	1,4 2,3 1,5	700,7 763,2 822,4	1,0 1,7 1,3	9,0	---	873,0 650,7 ---	1,1 1,2 ---	9,0	
5	0-20 20-40 40-60	2,5 2,6 2,6	263,8 204,5 204,5	0,7 0,5 0,5	2,8 2,6 2,6	284,7 324,2 324,2	0,8 0,8 0,8	3,0 3,0 3,0	351,1 202,7 202,7	0,6 0,6 0,6	0-20 20-40 40-60	1,7 3,0 3,0	351,1 202,7 202,7	0,6 0,6 0,6	8,5	2,3 1,3 1,3	299,1 323,3 323,3	0,7 0,4 0,4	6,5	
6	0-20 20-40 40-60	2,1 2,6 2,6	475,7 377,9 377,9	1,1 1,0 1,0	2,3 2,2 2,2	491,2 377,3 377,3	1,1 0,8 0,8	1,1 0,8 0,8	467,4 410,2 410,2	0,4 0,3 0,3	0-20 20-40 40-60	1,1 0,8 0,8	467,4 410,2 410,2	0,4 0,3 0,3	2,9	0,0 1,2 1,2	302,3 336,1 336,1	0,1 0,4 0,4	3,1	
7	0-20 20-40 40-60	2,6 3,2 3,2	372,1 357,1 357,1	1,2 1,2 1,2	2,2 2,3 2,3	404,6 452,8 452,8	0,9 1,0 1,0	2,4 2,9 2,9	376,0 167,2 167,2	0,9 0,5 0,5	0-20 20-40 40-60	2,4 2,9 2,9	376,0 167,2 167,2	0,9 0,5 0,5	4,2	1,9 2,6 2,6	347,2 333,3 333,3	0,7 0,8 0,8	2,6	
8	0-20 20-40 40-60	2,9 3,4 3,4	460,5 361,2 361,2	1,3 1,2 1,2	1,5 2,8 2,8	393,5 358,7 358,7	0,6 1,0 1,0	3,9 4,1 4,1	338,4 397,0 397,0	1,3 1,6 1,6	0-20 20-40 40-60	3,9 4,1 4,1	338,4 397,0 397,0	1,3 1,6 1,6	2,4	3,2 3,5 3,5	334,4 370,7 370,7	1,1 1,3 1,3	2,6	
VITTEL SE		2,6 ±0,3	463,3 ±64,0	1,1 ±0,1	2,5 ±0,3	446,4 ±39,4	1,1 ±0,1					2,5 ±0,3	450,0 ±61,6	1,0 ±0,1	6,9 ±1,2	2,9 ±0,6	580,1 ±165,2	1,1 ±0,2	6,1 ±1,2	

druck blieb während der Versuche konstant, die Mittelwerte lagen vor der ersten Sammelperiode bei 112 ± 4 und am Ende des Versuches bei 114 ± 9 (SE) mm Hg. Das Urinvolumen vor der "Scheinabklemmung" war praktisch gleich ($2,5 \pm 0,3$) in der linken und ($2,6 \pm 0,3$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$) in der rechten, unberührten Niere. Nach "Scheinabklemmung" war ein statistisch nicht signifikanter Anstieg des Urinvolumens der "scheingeklemmten" Niere gegenüber dem Ausgangswert von $2,5 \pm 0,3$ auf $2,9 \pm 0,6$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$) zu verzeichnen. In der unberührten Niere konnte ein solcher Anstieg nicht beobachtet werden ($2,6 \pm 0,3$ und $2,5 \pm 0,3$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$). Der Unterschied zwischen "scheingeklemmter" und unberührter Niere war nicht signifikant. Der U/P_{INULIN}-Quotient (Inulin-Konzentrationsverhältnis von Urin und Plasma) betrug vor der "Scheinabklemmung" $463,3 \pm 64,0$ in der rechten, unberührten Niere und $446,4 \pm 39,4$ (SE) in der linken Niere. Nach Scheinabklemmung lag das U/P_{INULIN} bei $450,0 \pm 61,6$ auf der rechten Seite und auf der linken Seite bei $580 \pm 165,2$ (SE).

Die Mittelwerte während der Kontrollperiode vor "Scheinabklemmung" betrugen für die Inulin-Clearance der rechten, unberührten Niere $1,1 \pm 0,1$ (SE) ml/min und $1,1 \pm 0,1$ (SE) ml/min für die linke, "scheingeklemmte" Niere, sie waren also nicht unterschiedlich. Nach der "Scheinabklemmung" blieb die Inulin-Clearance in beiden Nieren nahezu konstant (links: $1,1 \pm 0,2$, rechts: $1,0 \pm 0,1$ (SE) ml/min). Die Reninaktivität der JGA beider Nieren war praktisch gleich, sie betrug im Mittel $6,1 \pm 1,2$ in der linken, "scheingeklemmten" und $6,9 \pm 1,2$ (SE) ng/ml $\cdot$ h in der rechten, unberührten Niere. Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe in Abb. 9 und 10 dargestellt. Die beiden Nieren waren also vergleichbar, das experimentelle Vorgehen als solches scheint die einzelnen Meßgrößen nicht wesentlich zu beeinflussen.

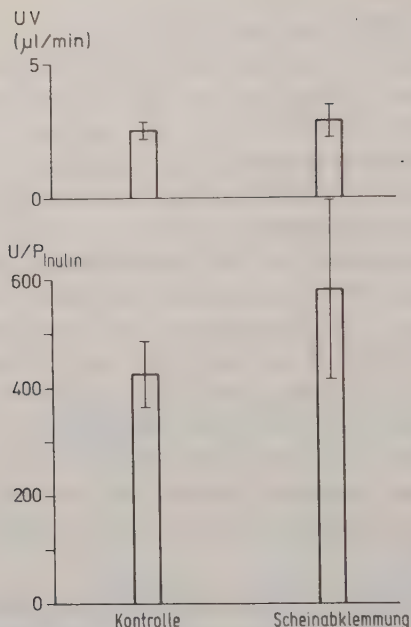


Abb. 9: Urinvolumen (UV) und U/P_{INULIN} in Kontrollnieren und nach Scheinabklemmung einer Nierenarterie

An drei Tieren wurden vorbereitende Untersuchungen zur Festlegung der optimalen Ischämiedauer durchgeführt. Da sich nach einer Ischämie von 30 Minuten im Mittel kein Unterschied in den Reninaktivitäten zwischen geklemmter ($9,1 \pm 2,2$ (SE) ng/ml · h) und unberührter ($9,4 \pm 1,3$ (SE) ng/ml · h) Niere zeigen ließ - die Inulin-Clearance wurde in diesen Versuchen nicht gemessen - wurde in allen folgenden Versuchen die Ischämie eine Stunde lang aufrecht erhalten.

In einer anderen Versuchsreihe wurden die Reninaktivität im JGA und die GFR 10 Minuten nach einstündiger Ischämie unter-

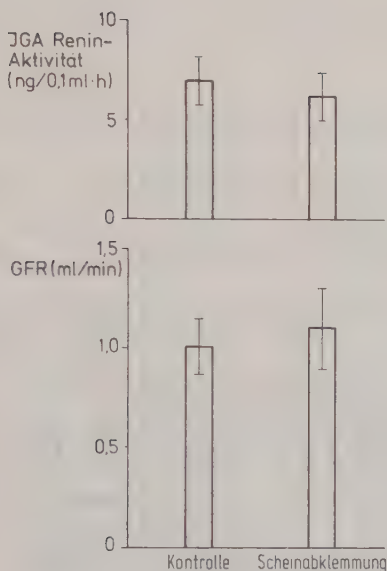


Abb. 10: GFR und JGA-Reninaktivität in Kontrollnieren und nach Scheinabklemmung einer Nierenarterie

sucht. Die einzelnen Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 2 aufgeführt. Das mittlere Gewicht dieser Tiere betrug 232 ± 9 (SE) g, der Blutdruck am Anfang 114 ± 3 (SE), am Ende des Versuches 110 ± 4 (SE) mm Hg. Vor der Abklemmung war das mittlere Urinvolumen der rechten Niere $2,3 \pm 0,3$ (SE) und der linken Niere $2,2 \pm 0,2$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$.

Die entsprechenden U/P_{INULIN} -Werte lagen bei $546,8 \pm 47,8$ (SE) rechts und $539,6 \pm 98,8$ (SE) links. Die GFR war während der einstündigen Kontrollperiode vor der Abklemmung $1,1 \pm 0,1$ rechts und $1,0 \pm 0,1$ (SE) ml/min links. Es bestand also

TABELA 2

Nr.	vor Ischemie				während Ischemie				nach Ischemie											
	rectas		links		rectas		links		rectas		links									
Zeit min	UV mJ/min	U/P Inulin mJ/min	GFR mL/min	UV mJ/min	U/P Inulin mJ/min	GFR mL/min	Zeit min	UV mJ/min	U/P Inulin mJ/min	GFR mL/min	Zeit min	UV mJ/min	U/P Inulin mJ/min	GFR mL/min	IGA ng/0,1ml.h					
1	0-15 18-35 33-55	2,3 1,9 1,9	461,5 484,6 537,3	1,1 0,9 1,0	2,5 2,0 1,9	452,0 480,0 537,6	1,1 1,0 1,0	47-60	1,6	578,5	0,9	0-10	1,9	546,8	1,1	6,7	0,8	400,0	0,3	31,7
2	0-20 20-40 40-60	2,2 1,8 1,7	545,4 583,3 682,4	1,2 1,1 1,2	2,8 2,7 2,4	350,0 411,1 408,7	1,0 1,1 0,9	0-20 20-40 40-60	2,2 2,4 3,1	486,4 429,2 429,0	1,1 1,0 1,3	0-10	2,3	304,3	0,7	0,7	0,2	300,0	0,1	4,2
3	0-20 20-40 40-60	1,5 2,1 2,1	466,7 504,8 611,1	0,7 1,1 1,1	1,8 1,5 2,1	388,9 441,7 571,4	0,7 0,5 1,2	0-40 40-60	3,7 6,0	286,5 241,7	1,1 1,1 1,5	0-10	0,8	187,5	0,2	1,4	0,2	76,9	0,0	2,6
4	0-20 20-40 40-60	1,8 2,0 1,8	516,7 550,0 611,1	0,8 0,8 1,1	2,4 2,1 2,8	329,6 371,4 ---	0,9 1,1 1,2	45-60	3,5	300,0	1,1	0-10	2,6	269,2	0,7	6,2	2,8	214,3	0,6	7,3
5	0-20 20-40 40-60	1,1 1,4 1,4	545,4 500,0 500,0	0,6 0,7 0,7	1,0 2,8 2,8	315,8 335,7 335,7	0,6 0,9 0,9	0-30 30-60	2,5 2,0	432,2 396,0	1,1 0,8	0-10	0,3	633,3	1,9	1,5	0,2	150,0	0,0	6,0
6	0-20 20-40 40-60	1,4 1,7 2,6	592,8 705,9 500,0	0,8 1,2 1,3	1,6 2,5 3,1	512,5 530,2 335,5	0,8 1,3 1,0	0-30 20-60	4,2 4,7	285,7 221,3	1,2	0-10	5,7	201,0	1,2	3,2	0,4	125,0	0,1	3,3
7	0-20 20-40 40-60	1,3 2,0 2,0	538,5 520,0 419,2	0,7 1,0 0,8	1,3 1,2 2,0	538,5 400,0 400,0	0,7 0,6 0,6	0-30 30-60	2,2 2,7	463,6 452,8	1,0	0-10	3,0	233,0	0,7	1,7	0,1	100,0	0,0	2,8
8	0-20 20-40 40-60	7,4 4,0 4,0	352,7 182,5 ---	2,6 0,7 ---	3,2 3,2 ---	112,5 ---	0,7 ---	0-20 20-40 40-60	2,6 4,6 4,6	247,2 309,2 309,2	0,9 1,2 1,4	0-10	5,2	278,8	1,5	18,0	0,3	66,7	0,0	24,0
9	0-20 20-40 40-60	4,1 4,3 4,4	221,2 302,7 396,4	1,1 1,3 1,7	3,4 4,3 3,8	279,8 302,5 419,5	0,9 1,4 1,6	0-20 20-40 40-60	4,6 4,5 4,5	267,2 288,0 287,6	1,2 1,3 1,3	0-10	3,5	299,7	1,0	30,4	2,1	133,3	0,3	4 2,9
10	0-20 20-40 40-60	1,2 1,2 1,2	448,6 458,3 ---	1,0 1,0 0,6	0,7 0,7 0,7	2616,4 818,2 904,1	1,9 0,5 0,7	0-30 30-60	0,8 0,2	807,7 777,8	0,6	0-10	0,3	785,7	0,2	2,9	0,3	276,9	0,1	4,1
11	0-20 20-40 40-60	1,5 1,5 1,5	502,0 502,0 ---	0,9 0,6 0,6	0,7 0,7 0,7	446,2 904,1 ---	0,3 0,7 0,7	0-30 30-60	0,7 0,6	397,3 456,2	0,3	0-10	1,3	387,6	0,5	7,4	1,5	133,3	0,2	4,2
12	0-20 20-40 40-60	3,6 3,6 3,6	602,8 529,8 ---	1,3 1,9 1,3	2,3 2,3 2,6	255,2 459,8 ---	1,9 1,2 1,2	0-20 30-60	2,1 3,1 4,8	482,0 380,8 ---	1,8 1,5 1,8	0-10	1,5	383,6	0,6	4,3	1,5	225,0	0,2	1,9
13	0-20 20-40 40-60	3,5 3,5 3,5	433,8 407,1 ---	1,3 1,8 1,8	2,6 3,0 3,0	459,8 299,0 ---	1,2 2,8 2,8	0-30 30-60	1,7 1,7	158,4 208,7	1,8 3,6	0-10	1,1	963,6	1,1	6,4	1,0	875,0	0,8	4,2
14	0-20 20-40 40-60	2,0 2,0 2,0	487,2 472,5 ---	1,1 1,0 1,0	2,2 2,0 2,2	482,0 391,1 ---	1,0 0,8 0,8	0-30 30-60	3,0 2,7	36,4 281,1	0,7	0-10	2,9	196,5	0,6	4,6	0,4	34,3	0,1	10,4
15	0-20 20-40 40-60	2,3 2,3 2,3	505,8 471,1 ---	1,1 0,1 0,1	2,2 2,2 2,2	539,6 498,8 ---	1,0 1,0 1,0	0-30 30-60	2,9 40,3	425,2 456,0	1,1	0-10	2,3	399,3	0,9	6,8	2,8	222,3	0,2	11,0

bei keiner der Meßgrößen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Seiten vor der Ischämie. Während der folgenden Abklemmung der linken Nierenarterie wurden in der rechten Niere das Urinvolumen ($2,9 \pm 0,3$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$), U/P ($425,2 \pm 56,0$ (SE)) und die GFR ($1,1 \pm 0,2$ (SE) ml/min) weiterhin bestimmt. 10 Minuten nach Öffnung der linksseitigen Klemme haben sich die Werte von UV ($2,3 \pm 0,4$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$), U/P_{INULIN} ($399,5 \pm 65,8$ (SE)) und die GFR ($0,9 \pm 0,1$ (SE) ml/min) der rechten, unberührten Niere nur unwesentlich geändert, während in der linken, geklemmten Niere ein signifikanter Abfall aller dieser Größen zu verzeichnen gewesen ist. UV: $0,8 \pm 0,2$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$, U/P_{INULIN}: $222,3 \pm 57,1$ (SE), GFR: $0,2 \pm 0,1$ ml/min (siehe Abb. 11 und 12). In allen 14 Versuchen wurde die Reninaktivität einzelner JGA bestimmt. Der Mittelwert für die rechte, unberührte Niere betrug $6,8 \pm 2,1$ (SE) $\text{ng}/0,1 \text{ ml} \cdot \text{h}$, unterschied sich also nicht von den Kontrollen der "scheingeklemmten" Nieren, und $11,0 \pm 3,3$ (SE) $\text{ng}/0,1 \text{ ml} \cdot \text{h}$ für die geklemmte (Abb. 12). Gegenüber der unberührten Niere stieg in der post-ischämischen Niere die Reninaktivität somit um etwa 100% an bei gleichzeitiger Verminderung der GFR um etwa 70% (s. Abb. 17). Bei diesen Tieren wurden auch die Angiotensinasen im JGA bestimmt, die jedoch mit ganz wenigen Ausnahmen unter den gegebenen Versuchsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

In der nächsten Gruppe wurden an 6 Tieren gleiche Messungen 30 - 40 Minuten nach einstündiger Ischämie vorgenommen. Die Einzelergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Das mittlere Tiergewicht betrug 235 ± 19 (SE) g, der Blutdruck bei Versuchsbeginn 118 ± 3 (SE), bei Versuchsende 96 ± 6 (SE) mm Hg. Das mittlere Urinvolumen betrug in der prae-ischämischen Phase rechts $3,5 \pm 0,7$ (SE) und links $3,7 \pm 0,7$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$. Die entsprechenden U/P_{INULIN}-Werte waren $287,1 \pm 47,9$ und $261,4 \pm 50,8$ (SE). Die GFR-Werte lagen bei $0,9 \pm 0,4$ bzw. $0,8 \pm 0,1$ (SE) ml/min . Während der Ischämie

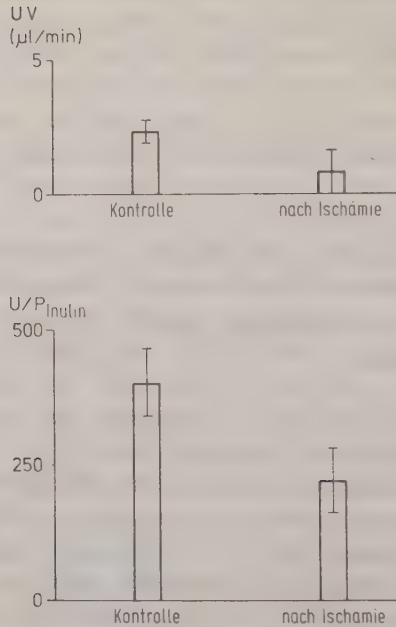


Abb. 11: Urinvolumen (UV) und U/P_{INULIN} in Kontrollnieren und 10 Minuten nach einstündiger Ischämie

wurde für die rechte Niere ein UV von $3,4 \pm 0,4$ (SE) $\mu\text{l/min}$, ein U/P_{INULIN} von $203,5 \pm 36,5$ (SE) und eine GFR von $0,6 \pm 0,1$ (SE) ml/min gemessen. 30 - 40 Minuten nach Öffnung der Klemme waren an der rechten Niere das UV $2,8 \pm 0,5$ (SE) $\mu\text{l/min}$, U/P_{INULIN} $167,3 \pm 19,0$ (SE) und die GFR $0,36 \pm 0,1$ (SE) ml/min (entspricht dem Mittelwert der letzten Sammelperiode). Die linke geklemmte Niere zeigte ein signifikant vermindertes UV von $1,0 \pm 0,4$ (SE) $\mu\text{l/min}$, ein U/P_{INULIN} von $272,5 \pm 90,3$ (SE) und eine um etwa 60% signifikant verminderte GFR von $0,14 \pm 0,06$ (SE)

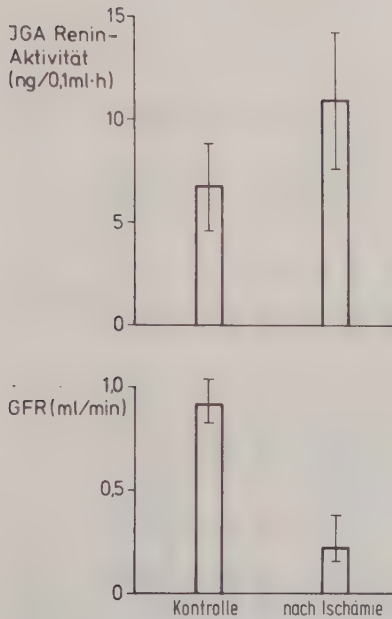


Abb. 12: GFR und JGA-Reninaktivität in Kontrollnieren und 10 Minuten nach einstündiger Ischämie

ml/min. Rechts wurde eine durchschnittliche Reninaktivität im JGA von $3,8 \pm 1,1$ (SE), an der linken geklemmten Niere eine von $6,2 \pm 1,8$ (SE) ng/0,1 ml · h gemessen. Der Unterschied dieser beiden Größen war signifikant ($p < 0,05$) und entsprach einem Anstieg um ca. 60% (s. Abb. 17). Eine schematische Zusammenfassung der Befunde ist in Abb. 13 und 14 gegeben.

Entsprechende Untersuchungen 2 - 3 Stunden nach einstündiger Ischämie, deren Einzelergebnisse in der Tabelle 4 aufgeführt sind, wurden an einer letzten Gruppe von 6 Tieren mit einem Ge-

TABELLE 3

Nr.	ZEIT min	vor Ischämie						während Ischämie						nach Ischämie						
		rechts			links			rechts			links			rechts			links			
		UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	ZEIT min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	ZEIT min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	TGA ng/O ₂ ml.h	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	TGA ng/O ₂ ml.h
1	0-20 20-40 40-60	2,9 5,3 6,3	110,3 105,5 172,0	0,3 1,0 1,1	3,7 3,7 3,8	160,8 269,0 218,7	0,6 1,0 0,8	0-20 20-40 40-60	6,1 4,2 3,5	197,4 199,5 192,5	1,2 0,8 0,7	0-10 10-30	3,2 2,7	224,0 132,8	0,7 0,4	0,6	2,7 2,7	188,2 149,6	0,5 0,4	1,1
2	0-20 20-40 40-60	1,8 1,5 1,4	361,6 386,2 316,9	0,6 0,6 0,5	2,0 1,7 1,5	370,2 381,8 331,1	0,8 0,6 0,5	0-20 20-40 40-60	1,2 2,7 2,4	273,5 255,5 204,2	0,3 0,7 0,5	0-30	0,9	177,8	0,2	7,2	0,6	152,5	0,1	12,3
3	0-30 30-60	8,5 3,5	97,0 238,5	0,8 0,8	9,1 3,6	21,8 179,8	0,2 0,6	0-30 30-60	4,0 4,2	197,5 210,9	0,8 0,9	0-10 10-40	4,8 2,8	190,5 197,8	0,9 0,6	3,2	0,5 0,1	— —	— —	8,3
4	0-30 30-60	2,9 3,0	415,0 434,8	1,2 1,3	1,9 2,9	333,3 421,0	0,6 1,2	0-30 30-60	2,9 3,1	46,1 52,1	0,1 0,2	0-30	3,0	204,1	0,6	7,2	0,9	90,9	0,1	9,8
5	0-30 30-60	3,5 1,9	208,6 200,6	0,7 0,5	4,6 4,9	180,6 103,0	0,8 0,5	0-30 30-60	2,3 4,0	195,6 212,1	0,4 0,8	0-10 10-40	2,6 1,6	184,6 164,6	0,5 0,3	2,2	1,0 0,4	88,6 277,8	0,9 0,1	3,0
6	0-30 30-60	3,1 3,1	339,7 482,6	1,1 1,4	3,3 2,7	368,1 375,0	1,2 1,0	0-30 30-60	3,9 3,4	234,6 191,7	1,0 0,7	0-10 10-40	1,1 4,8	98,0 52,4	0,3 0,3	2,6	0,2	509,4 227,2	0,5 0,1	2,7
Mittel		3,5	287,1	0,9	3,7	261,4	0,8		3,4	203,5	0,6		2,8	167,3	0,4	3,8	1,0	272,5	0,1	6,2
SE		±0,7	±47,9	±0,4	±0,7	±50,8	±0,1		±0,4	±36,5	±0,1		±0,5	±19,0	±0,1	±1,1	±0,4	±90,3	±0,1	±1,8

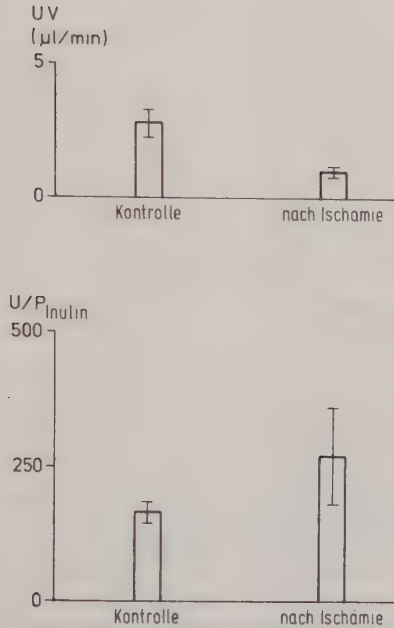


Abb. 13: Urinvolumen (UV) und U/P_{INULIN} in Kontrollnieren und 30 - 40 Minuten nach einstündiger Ischämie

wicht von durchschnittlich 198 ± 21 (SE) g durchgeführt. Der Blutdruck war zu Versuchsbeginn 110 ± 7 (SE), bei Versuchs-
ende 100 ± 8 (SE) mm Hg. Wegen der langen Versuchsdauer wur-
den UV, U/P_{INULIN} und GFR nur in der postischämischen Phase
bestimmt. Da es in diesem Fall wohl nur berechtigt ist, je-
weils die Werte, die innerhalb des gleichen Zeitraumes gemes-
sen worden sind, miteinander zu vergleichen, sind diesmal die
Ergebnisse in der Tabelle etwas anders angeordnet. In der
rechten, unberührten Niere bleibt das U/P_{INULIN} nahezu kon-

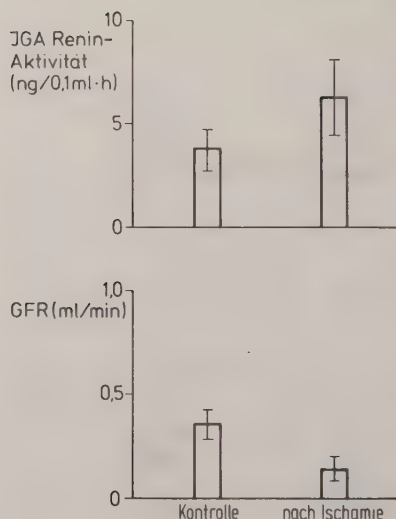


Abb. 14: GFR und JGA-Reninaktivität in Kontrollnieren und 30 - 40 Minuten nach einstündiger Ischämie

stant, während das UV (das vor allem in den ersten Sammelperioden sehr hoch ist) und auch die GFR mit längerer Versuchsdauer abfallen. In der linken Niere war der gleiche Trend zu beobachten, die Werte lagen hier jedoch von vornherein alle wesentlich niedriger und wurden mit fortschreitender Versuchsdauer praktisch unmeßbar klein. 2 Stunden nach Öffnung der Klemme betrug das UV der rechten, unberührten Niere im Mittel $5,6 \pm 1,2$ (SE) $\mu\text{l/min}$, $\text{U/P}_{\text{INULIN}}$ $156,1 \pm 21,3$ (SE) und die GFR $0,8 \pm 0,1$ (SE) ml/min ; in der linken, geklemmten Niere waren das UV mit $0,9 \pm 0,5$ (SE) $\mu\text{l/min}$, $\text{U/P}_{\text{INULIN}}$ mit $38,1 \pm 21,8$ (SE) und die GFR mit $0,1 \pm 0,1$ (SE) ml/min signifikant

TABELLE 4

rechte Niere

ZEIT	0-30	0-30	0-30	30-60	30-60	30-60	60-90	60-90	60-90	90-120	90-120	90-120	120-150	120-150	120-150	150-180	150-180	150-180	JGA
RF	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	UV ml/min	U/P mU/min	GFR ml/min	mg/c.m.m.h
1	5,1	226,6	1,2	7,5	166,9	1,3	7,3	288,2	1,7	4,5	170,7	0,7	4,3	221,7	1,0	5,1	138,4	0,7	22,4
2	17,7	34,0	0,6	9,5	84,6	0,8	3,2	120,4	0,4	11,3	65,4	0,7	2,2	203,6	0,5	---	---	---	2,8
3	5,3	426,9	2,3	5,2	210,7	1,1	5,0	230,2	1,2	3,7	211,0	0,8	0,4	105,4	0,4	0,7	972,6	0,7	11,2
4	9,0	121,7	1,1	8,9	122,6	1,1	5,7	178,1	1,0	3,5	145,7	0,7	0,4	166,3	0,7	---	---	---	16,0
5	7,3	189,3	1,4	6,3	181,8	1,1	4,9	243,5	1,2	5,0	199,6	1,0	4,3	193,1	0,8	7,0	132,3	0,9	15,4
6	5,5	220,7	1,1	6,1	197,4	1,2	5,0	170,6	0,9	5,4	144,2	0,8	6,7	193,1	0,8	---	---	---	15,7
PITTEL	8,3	199,9	1,3	7,3	160,7	1,1	5,2	195,2	1,1	5,6	156,1	0,8	3,6	164,0	0,7	4,3	414,4	0,8	13,9
3F	±2,0	±53,5	±0,2	±0,7	±19,6	±0,1	±0,5	±19,3	±0,2	±1,2	±21,3	±0,1	±1,0	±22,4	±0,1	±1,9	±279,1	±0,1	± 2,7

linke Niere

1	0,0	0,9	0,7	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	23,6
2	1,4	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	4,3
3	3,8	6,2	5,7	87,3	0,5	3,4	93,6	0,3	1,9	194,2	0,3	0,6	3,2	0,0	0,3	6,7	0,0	0,0	0,0	37,0
4	0,6	0,6	0,6	3,6	0,0	0,4	2,4	0,0	0,6	3,2	0,0	0,3	39,0	0,0	0,3	6,7	0,0	0,0	0,0	20,5
5	1,7	1,0	1,0	4,2	0,0	0,9	52,3	0,0	0,5	---	---	0,3	---	---	0,3	6,7	0,0	0,0	0,0	39,0
6	0,4	0,5	0,2	1,5	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	48,0
PITTEL	1,3	1,6	1,4	24,2	0,1	0,9	38,1	0,1	0,6	52,5	0,1	0,2	3,4	0,0	0,2	3,4	0,0	0,0	0,0	27,9
3F	±0,5	±0,9	±0,9	±21,0	±0,1	±0,5	±21,8	±0,1	±0,3	±20,9	±0,1	±0,1	±3,3	±0,0	±0,1	±3,3	±0,0	±0,0	±0,0	±6,3

vermindert. Die JGA-Reninaktivität der rechten, unberührten Niere war im Vergleich zu den Kontrollen der "scheinoperierten" Tiere mit durchschnittlich $13,9 \pm 2,7$ (SE) ng/O,1 ml · h um ca. das Doppelte angestiegen, war aber auch diesmal signifikant niedriger als in den dazugehörigen JGA der linken, geklemmten Niere ($27,9 \pm 6,3$ (SE) ng/O,1 ml · h). Eine schematische Zusammenfassung dieser Befunde ist in Abb. 15 und 16 gegeben. Es liegt in diesem Fall bei Vergleich der beiden Nieren ein Anstieg der JGA-Reninaktivität in der postischä-

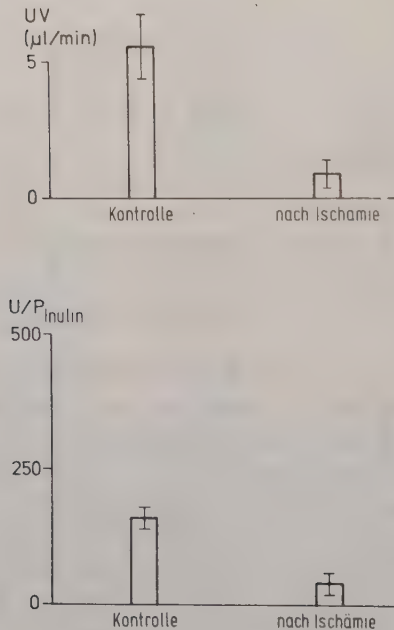


Abb. 15: Urinvolumen (UV) und U/P_{INULIN} in Kontrollnieren und 2 - 3 Stunden nach einstündiger Ischämie

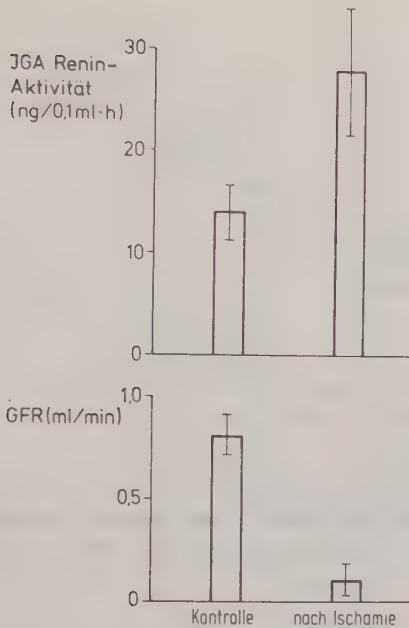


Abb. 16: GFR und JGA-Reninaktivität in Kontrollnieren und 2 - 3 Stunden nach einstündiger Ischämie

mischen Niere um durchschnittlich 100% und ein Abfall der GFR auf 12,5% des Ausgangswertes vor (s. Abb. 17).

An drei Tieren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 194 ± 17 (SE) g wurde der Einfluß einer zweistündigen Angiotensin antagonistischen Infusion ($\text{Me}_2\text{Gly}^1\text{Ile}^8$)-AII auf die Nierenfunktion studiert. Während der einstündigen Kontrolle (vor Antagonisteninfusion) betrug das Urinvolumen für die rechte Niere durchschnittlich $4,2 \pm 1,7$ und für die linke Niere $3,1$

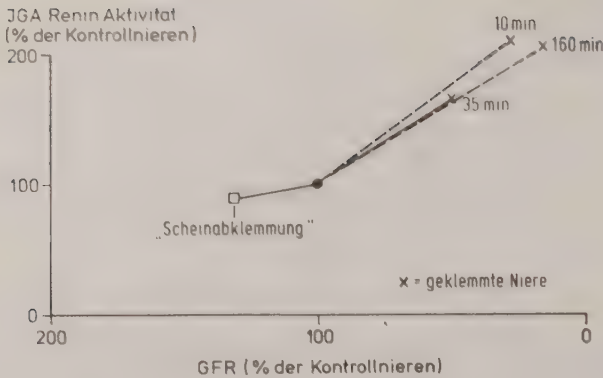


Abb. 17: Korrelation zwischen GFR in % der Kontrollnieren und JGA-Reninaktivität in % der Kontrollnieren bei Scheinakklammung (□) und 10, 35 bzw. 160 Minuten nach ein-stündiger Ischämie

$\pm 0,9$ (SE) $\mu\text{l}/\text{min}$. Die entsprechenden GFR-Werte lagen bei $0,95 \pm 0,4$ bzw. bei $0,83 \pm 0,3$ (SE) ml/min und entsprachen somit den Kontrollen in allen anderen Versuchen. Während der zwei-stündigen Infusion des Angiotensinantagonisten (zusammen mit der Inulininfusion über die vena jugularis) blieben die Werte für UV und GFR in beiden Nieren konstant. Zum Zeitpunkt der Entnahme der Nieren war der mittlere Wert für die GFR $0,74 \pm 0,17$ (SE) ml/min und für die Reninaktivität $5,9 \pm 1,6$ (SE) $\text{ng}/0,1 \text{ ml} \cdot \text{h}$. In Abb. 18 sind die GFR und die Reninaktivität im einzelnen JGA gegen die Kontrollgruppe der "scheinoperierten" Tiere aufgetragen, wobei kein signifikanter Unterschied nachzuweisen war. In vier weiteren Tieren wurde via arteria spermatica der Angiotensinantagonist während einer 60-minütigen

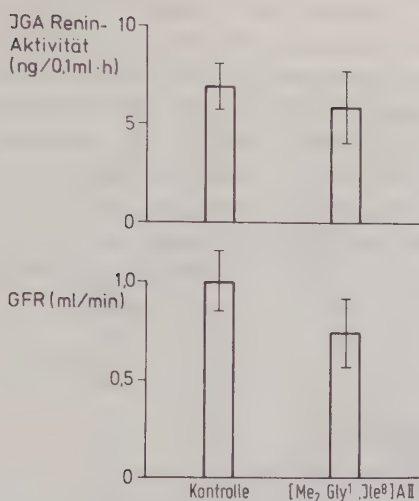


Abb. 18: Die Wirkung von $[Me_2Gly^1Ile^8]$ AII auf GFR und JGA-Reninaktivität

Kontrollperiode, während einstündiger Ischämie und 140 Minuten nach Abklemmung der linken Nierenarterie in die linke Niere infundiert. Die GFR betrug für die rechte, unberührte Niere $0,86 \pm 0,16$ und war in der linken, geklemmten Niere $0,1 \pm 0,06$ (SE) ml/min. Die Reninaktivitäten lagen für die rechte, unberührte Niere bei $24,7 \pm 4,4$ und für die linke, geklemmte Niere bei $18,9 \pm 0,9$ (SE) ng/0,1 ml · h. Es war also im Vergleich zu den Ischämieversuchen ohne Antagonisteninfusion jetzt keine Steigerung der Reninaktivität nach Abklemmung einer Nierenarterie zu beobachten (Abb. 19).

Eine Potenzierung des Antagonisteneffektes konnte durch die Vorbehandlung von 5 Tieren mit α -Methyl-DOPA wahrscheinlich gemacht werden. Die Infusion des Angiotensinantagonisten und die Abklemmung der Nierenarterie erfolgte wie in der vorherigen Versuchsgruppe. Die Messung der GFR und der Reninaktivität wurde jedoch bereits 1 Stunde nach Ischämie vorgenommen. Die Kontrollwerte betrugen in der rechten, unberührten Niere $1,1 \pm 0,2$ (SE) ml/min für die GFR und $5,8 \pm 1,6$ (SE) ng/0,1 ml $\cdot$ h für die Reninaktivität im einzelnen JGA. In der linken Niere war die GFR $0,3 \pm 0,28$ (SE) ml/min und die Reninaktivität $7,7 \pm 2,8$ (SE) ng/0,1 ml $\cdot$ h (Abb. 20).

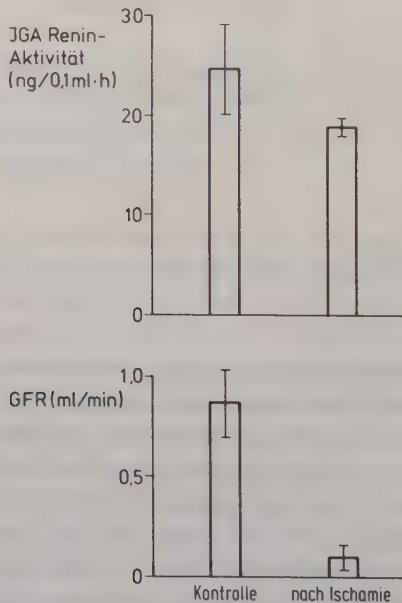


Abb. 19: GFR und JGA-Reninaktivität in Kontrollnieren und 140 Minuten nach einstündiger Ischämie unter Infusion von $[\text{Me}_2\text{Gly}^1\text{Ile}^8]\text{AII}$

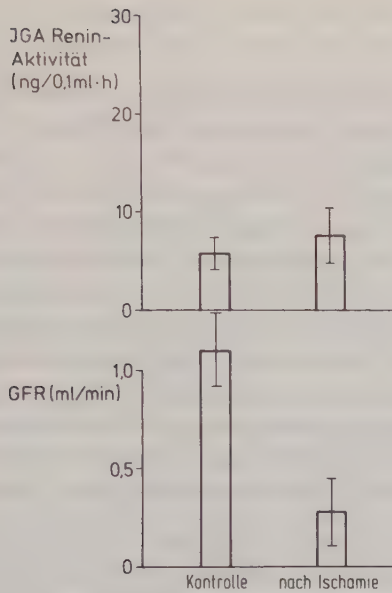


Abb. 20: GFR und JGA-Reninaktivität in Kontrollnieren und 60 Minuten nach einstündiger Ischämie unter Infusion von $[\text{Me}_2\text{Gly}^1\text{Ile}^8]\text{AII}$ nach Vorbehandlung mit α -Methyl-DOPA

E) DISKUSSION

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zum Bild des akuten Nierenversagens führen, haben seit jeher das Interesse der experimentellen Physiologie gefunden, da die vollständige Reversibilität dieser Funktionsänderungen vermuten ließ, daß es sich um einen funktionell adaptierten Zustand handelt, der mit den Regulationsprinzipien der normalen Nierenphysiologie beschreibbar sein könnte. Zahlreiche Untersuchungen an isoliert perfundierten Nieren sowie an Nierentransplantaten, in denen ebenfalls die Symptomatologie des akuten Nierenversagens beobachtet werden kann, weisen darauf hin, daß in erster Linie intrarenale Mechanismen diese Funktionsänderungen bedingen und daß extrarenale Faktoren für die Aufrechterhaltung des akuten Nierenversagens von zweitrangiger Bedeutung sind.

Großes Interesse hat in den letzten Jahren bei der Diskussion um die Pathophysiologie des akuten Nierenversagens die Beteiligung des tubuloglomerulären Rückkoppelungsmechanismus gefunden (6, 24, 25, 39, 42), dessen funktionelle Bedeutung in der Einleitung bereits diskutiert ist. Als intrarenaler Regulationsmechanismus für das Glomerulumfiltrat (71) ermöglicht dieser Rückkoppelungsmechanismus eine quantitative Anpassung der glomerulären Filtratgröße an die tubuläre Kapazität, das glomeruläre Filtrat zu resorbieren. Phänomenologisch wird diese Anpassung als tubuloglomeruläre Balance bezeichnet, wobei vorausgesetzt wird, daß für diese Anpassung ein funktionelles Bindeglied erforderlich ist, da glomeruläre Filtratbildung und tubuläre Volumenresorption energetisch gesehen zwei primär völlig unabhängige Prozesse sind, da die Filtrationsenergie aus dem Blutdruck und somit aus der Myokardzelle kommt, wohingegen die Resorptionsenergie aus dem Stoffwechsel der Tubuluszelle stammt. Als strukturelles und funktionelles Bindeglied zwischen diesen beiden Partialfunktionen wird der juxtaglomeru-

läre Apparat mit seinem Renin-Angiotensin-System diskutiert, wie es im einzelnen in der Einleitung dargestellt wurde.

Sinn der vorliegenden Untersuchungen war es, experimentelle Anhalte dafür zu bekommen, ob das juxtaglomeruläre Renin-Angiotensin-System aktiviert wird, wenn im experimentellen akuten Nierenversagen das glomeruläre Filtrat vermindert ist. Wie in der Einleitung ausführlich dargestellt, existieren indirekte Befunde, die auf eine solche intrarenale Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems hindeuten: Mikropunktionsuntersuchungen im experimentellen akuten Nierenversagen zeigten eine Erhöhung der Natriumkonzentration in der fröhdistalen Tubulusflüssigkeit (62), eine Bedingung, die an der normalen, ungeschädigten Niere zu einer Aktivierung des juxtaglomerulären Renin-Angiotensin-Systems führt (70). Als zweiter Hinweis für eine Aktivierung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems muß der Befund gewertet werden, wonach im experimentellen akuten Nierenversagen die glomeruläre Filtrationsrate gleichzeitig erniedrigt ist (3, 59).

Als experimentelles Modell für ein akutes Nierenversagen wurde die zeitlich begrenzte totale Ischämie der Niere durch Nierenarterienabklemmung gewählt. Im Gegensatz zu Modellen, in denen nephrotoxische Substanzen wie Quecksilber, Uranyl nitrat oder Kaliumdichromat in die Blutbahn injiziert werden, hat das Ischämie-Modell den Vorteil einer auf eine Niere beschränkten Schädigung. Damit werden komplizierende Faktoren, die durch die Einwirkung von nephrotoxischen Substanzen auf extrarenale Systeme hervorgerufen werden, minimalisiert. Außerdem besteht bei diesem Modell des einseitigen akuten Nierenversagens die Möglichkeit, die ungeschädigte Niere während des Versuchsablaufes als "Kontrolle" beobachten zu können.

Als wichtigster Parameter für die Nierenfunktion und als Indikator für die Manifestierung eines experimentellen akuten Nierenversagens wurde das Glomerulumfiltrat der Niere mit der In-

ulin-Clearance-Methode gemessen. Die Verwertbarkeit der Inulin-Clearance-Daten bei ischämisch geschädigten Nieren ist jedoch eingeschränkt, da Mikroperfusionsuntersuchungen am gleichen Modell von Olbricht et al. (52) gezeigt haben, daß mit einem 8%igen Verlust des glomerulär filtrierte Inulins durch Rückdiffusion aus dem Tubulus in die Blutbahn gerechnet werden muß. Die in der vorgelegten Arbeit gezeigten Abnahmen der Inulin-Clearance in der ischämisch geschädigten Niere um 60 bis etwa 90% entsprechen daher einer effektiven Filtratminderung um etwa 55 bis 89%. Daß diese Filtratminderung ausschließlich durch die Ischämie verursacht wurde, geht aus den Scheinabklemmungsversuchen hervor, in denen kein signifikanter Unterschied des Filtrates zwischen linker und rechter Niere zu beobachten war.

Der Aktivitätszustand des juxtaglomerulären Renin-Angiotensin-Systems wurde mit der Reninaktivität im mikrodyssezierten, einzelnen juxtaglomerulären Apparat erfaßt. Diese Analysetechnik geht auf die Arbeiten von Brown et al. (9) zurück, die als Erste an mikrodyssezierten juxtaglomerulären Apparaten von Kaninchennieren Reninaktivitäten bestimmt haben. Wie in der Einleitung bereits diskutiert, sind die Reaktionsbedingungen für Analysen von JGA von Rattennieren durch die Arbeiten von Dahlheim und Mitarbeitern (18) modifiziert worden, wodurch eine enzymkinetische Bestimmung innerhalb einer Stunde ermöglicht wurde.

Die vorgelegten Befunde zeigen, daß im Anschluß an eine einstündige Ischämie eine Aktivierung des juxtaglomerulären Renin-Angiotensin-Systems innerhalb von 10 Minuten bis 120 Minuten nach Wiedereröffnung der Nierenarterie nachweisbar ist. Die Reninaktivität im JGA nach der ischämischen Phase war annähernd auf das Doppelte erhöht. Das Ausmaß dieser Reninaktivitätssteigerung läßt sich vergleichen mit Untersuchungen von Grüner (34) an der nicht-geschädigten Rattenniere: Bei Erhöhung der normalerweise hypotonen NaCl-Konzentration (20 -

40 mEq) an der Macula densa auf isotone Werte (140 mEq) mit Hilfe der Mikropunktionstechnik stieg die juxtaglomeruläre Reninaktivität auf etwa das Dreifache an. Da nicht damit gerechnet werden kann, daß nach einstündiger Ischämie die NaCl-Konzentration an der Macula densa bereits isotone Werte erreicht hat (62), liegt die Verdoppelung der Reninaktivität nach Ischämie im Bereich des zu Erwartenden. Die in Abb. 17 gezeigte Korrelation zwischen Größe des Glomerulumfiltrates und Höhe der juxtaglomerulären Reninaktivität läßt vermuten, daß die für die normale Niere gültigen Korrelationen zwischen NaCl-Konzentration an der Macula densa, Reninaktivität im JGA und Höhe des Glomerulumfiltrates (71) auch unter den Bedingungen des experimentellen Nierenversagens nachweisbar sind.

Anhand dieser Befunde kann nicht entschieden werden, ob es sich bei der Erhöhung der Reninaktivität nach Ischämie um eine de novo-Synthese von Renin während der ischämischen Phase oder ob es sich um eine Aktivierung von präformiertem Renin handelt. Die Untersuchungen von de Vito et al. (21) und der Befund von Grüner (34), nach dem eine Erhöhung des juxtaglomerulären Renins bereits wenige Minuten nach einer Erhöhung der NaCl-Konzentration an der Macula densa nachweisbar ist, sprechen grundsätzlich für die Möglichkeit einer Aktivierung präformierter, physiologisch inaktiver Enzymmoleküle. Für eine Aktivitätssteigerung des JGA-Renins nach Ischämie ohne de novo-Synthese sprechen auch die jüngsten Befunde von Weber et al. (74).

Die Aktivitätssteigerung des juxtaglomerulären Renin-Angiotensin-Systems in der post-ischämischen Niere während eines Funktionszustandes, der dem akuten Nierenversagen vergleichbar ist, stimmt mit Vorstellungen überein, wonach im Bereich des JGA enzymatisch vasoaktives Angiotensin II gebildet wird (33). Damit sind die Voraussetzungen für eine auf der einzelnen Nephroneinheit ablaufenden glomerulären Vasomotorik und Filtratbeeinflussung gegeben.

Ein weiterer Hinweis für eine intrarenale Bildung von vasomotorischem Angiotensin II ergibt sich aus den Messungen der Reninaktivität in der Nierenlymphe, die im Mittel 12mal höher als im Blut der Nierenarterie oder Nierenvene lag. Diese Befunde stimmen qualitativ mit den Angaben von Bailey et al.

(2) überein, die in der Nierenlymphe des Hundes ebenfalls höhere Reninaktivitäten als im Blut fanden. Die hohe Reninaktivität in der Lymphe läßt sich nur so deuten, daß Renin in den interstitiellen Raum der Niere abgegeben wird, bevor es in die Blutbahn gelangt. Auch die Ergebnisse von Horky et al. (42) über Reninaktivitäten in der abdominalen Lymphe sprechen für eine Variation von interstitieller Reninaktivität in der Niere unter den verschiedenen Funktionsbedingungen.

Die in der Nierenlymphe gemessenen Reninaktivitäten lassen sich nicht ohne weiteres mit denjenigen im JGA vergleichen. Legt man die morphometrischen Messungen von Meyer (48) zugrunde, wonach der Gewebsanteil des JGA an der Gesamtniere nur etwa $1/5000$ beträgt, kann man folgern, daß auch der Anteil der JGA-Lymphe an der Nierengesamtymphe nur etwa $1/5000$ beträgt. Unter der Annahme, daß das in der Lymphe gemessene Renin ausschließlich aus der Lymphe der JGA stammt, errechnet sich eine lokale Reninaktivität im Interstitium des JGA von 10^2 ng/h/JGA Lymphe. Aus den Messungen der Reninaktivität in einzelnen mikrodisssezierten JGA läßt sich ebenfalls auf die in vivo-Aktivität im JGA schließen. Da der einzelne JGA mit 0,1 ml Substratlösung inkubiert wurde, errechnet sich eine "lokale Reninaktivität" von etwa $6,5 \cdot 10^{15}$ ng/h/JGA, wenn ein Verteilungsvolumen im einzelnen JGA von 10^{-9} ml angenommen wird. In einem vergleichbar kleinen Volumen von 10^{-9} ml Blut beträgt die Reninaktivität dagegen nur 10^{-7} ng/h. Damit stehen die Reninaktivitäten von Blut, juxtaglomerulärer Lymphe und JGA im Verhältnis wie $1 : 10^9 : 6,5 \cdot 10^{15}$.

Diese Berechnungen deuten darauf hin, daß im Bereich des JGA Reninaktivitäten existieren, die wesentlich über denjenigen

liegen, die im peripheren Blut meßbar sind.

Bei einem Aktivitätsverhältnis für Renin zwischen Lymphe und Blut von etwa 12 : 1 (s. Tab. S. 24) folgt, daß die Reninmenge, die über das Nierenvenenblut aus der Niere abgeführt wird, größer ist als über den Lymphfluß. Für die intrarenale Bildungsgeschwindigkeit von vasoaktivem Angiotensin II spielt dagegen nicht die Menge, sondern die lokale Reninaktivität eine determinierende Rolle, so daß die Bildungsraten von Angiotensin II in dem Nierenvenenblut als auch in der Gesamtymphe der Niere vernachlässigbar klein sind gegenüber den Bildungsgeschwindigkeiten im JGA. Diese Annahme setzt allerdings voraus, daß die für die Bildung von Angiotensin II notwendigen anderen Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems ebenfalls im JGA vorhanden sind. Die Verfügbarkeit von Reninsubstrat und von Converting Enzyme im JGA bzw. im renalen Interstitium wurde bereits in der Einleitung diskutiert (s. S. 12). Indirekt sprechen für die Verfügbarkeit aller am Renin-Angiotensin-System beteiligten Komponenten in der Niere auch die Befunde von Horkey et al. (42), die in der Abdominalymphe dicht oberhalb des Zuflusses der Nierenlymphe sowohl Renin als auch Reninsubstrat sowie Converting Enzyme-Aktivität nachgewiesen haben.

Ein weiterer Hinweis für die Beteiligung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems an der Filtratminderung während des akuten Nierenversagens ergibt sich aus den Befunden nach Verabreichung von Angiotensinantagonisten. Die infundierten Mengen des Angiotensinantagonisten waren ausreichend, um kompetitiv im peripheren Kreislauf einen Blutdruckanstieg nach Angiotensin II-Injektion zu verhindern. Die Tatsache, daß unter der Angiotensinantagonisten-Einwirkung in der post-ischämischen Phase (140 Minuten nach Wiedereröffnung der Nierenarterie) ein Filtrat von 0,1 ml/Min wieder meßbar ist, spricht für eine antagonistische Beeinflussung von intrarenalen Angiotensin II-

Rezeptoren durch den Antagonisten. In keinem Versuch ist es gelungen, eine vollständige Restauration des Filtrates in der post-ischämischen Phase durch Angiotensinantagonisten zu erreichen. Dieser Befund ist jedoch nicht überraschend, wenn man die Möglichkeit in Betracht zieht, daß ein Großteil der vasokonstriktorischen Angiotensin II-Rezeptoren intrazellulär im JGA lokalisiert ist. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß die infundierte Antagonistenmenge nach ihrer blockierenden Wirkung auf einen Blutdruckanstieg nach Angiotensin II-Injektion eingestellt wird. Unbekannt bleibt dabei, ob mit dieser Antagonistendosis auch im JGA lokal gebildetes Angiotensin II quantitativ blockiert werden kann.

Auch muß in Betracht gezogen werden, daß die wahre Filtratgröße in der post-ischämischen Phase größer ist als die gemessene Inulin-Clearance, da, wie oben diskutiert (S.46), damit gerechnet werden muß, daß ein Teil des glomerulär filtrierten Inulins in der post-ischämischen Niere während der tubulären Passage in die Blutbahn zurückdiffundiert. Das wahre Glomerulumfiltrat könnte also eher größer als die hier gemessene Inulin-Clearance sein. Bei dieser Annahme ist von vornherein ausgeschlossen, daß die Inulin-Clearance in der post-ischämischen Phase selbst bei vollständiger Blockierung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems jemals wieder Werte eines normalen Glomerulumfiltrates erreicht.

Eine Potenzierung des Antagonisteneffektes auf die Filtraterhöhung gelang durch die Vorbehandlung der Versuchstiere mit α -Methyl-DOPA im Trinkwasser für 20 Tage, einem partiellen Blocker der sympathischen Erregungsübertragung. Aus Befunden in der Literatur (73) läßt sich schließen, daß eine Aktivierung des renalen Renin-Angiotensin-Systems durch Erhöhung der renalen Sympathikusaktivität möglich ist. Die Vorbehandlung der Versuchstiere mit α -Methyl-DOPA führte dazu, daß in der post-ischämischen Phase eine Aktivierung des juxtaglomerulären Renin-Angiotensin-Systems nicht mehr nachweisbar war (s. Abb.

20). Das Glomerulumfiltrat hingegen war auf etwa 1/3 gegenüber der unberührten Niere herabgesetzt. Die ausbleibende Aktivierung des Renins ist möglicherweise mit der Blockierung der sympathischen Innervierung der Niere zu erklären.

Die höchsten Filtrate in der post-ischämischen Phase wurden während der kombinierten Vorbehandlung mit Reninantagonisten und α -Methyl-DOPA gemessen, wodurch die Bedeutung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems bei der Filtratminderung im akuten Nierenversagen eine weitere Unterstützung erhält. Daß diese Substanzen mit der Filtratregulierung über den tubulo-glomerulären Rückkoppelungsmechanismus interferieren, wurde kürzlich in Mikroperfusionsuntersuchungen an der normalen Rattenniere von Schnermann und Stowe (63) gezeigt. Wie aus Abb. 19 ersichtlich, besteht auch unter der Einwirkung des Antagonisten sowie von α -Methyl-DOPA eine umgekehrte Korrelation zwischen Reninaktivität im JGA und der Höhe des Glomerulumfiltrates. Während die Reninverminderung unter dem Einfluß von α -Methyl-DOPA auf eine Hemmung der sympathischen Nervenaktivitäten zurückgeführt werden könnte, bleibt die Minderung der Reninaktivität unter der alleinigen Einwirkung des Angiotensinantagonisten unerklärt. Möglicherweise handelt es sich um das in der Literatur für das Renin-Angiotensin-System beschriebene Phänomen der Enzymhemmung durch das Endprodukt der enzymatischen Reaktion (75), d.h. durch Erhöhung von lokalen Angiotensin II-Konzentrationen, ohne daß diese bei der Anwesenheit des Antagonisten wirksam werden können.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe einer Mikromethode zur Messung von Reninaktivitäten in einzelnen dissezierten juxtaglomerulären Apparaten wurde untersucht, ob das verminderte glomeruläre Filtrat im experimentellen akuten Nierenversagen mit einer Aktivierung des juxtaglomerulären Renin-Angiotensin-Systems einhergeht. An narkotisierten männlichen Sprague Dawley-Ratten wurden die Nieren freigelegt und nach einer Kontrollperiode die linke Nierenarterie abgeklemmt. Nach unterschiedlich langer Ischämie (Scheinabklemmung, 10, 30 - 40 Minuten und 2 - 3 Stunden) wurden das Glomerulumfiltrat mittels der Inulin-Clearance und die juxtaglomeruläre Reninaktivität beider Nieren bestimmt. Es konnte gezeigt werden, daß eine Aktivierung des juxtaglomerulären Renin-Angiotensin-Systems in der postischämischen Phase bis auf annähernd das Doppelte erfolgt. Somit scheint es wahrscheinlich zu sein, daß die für die normale Niere gültigen Korrelationen zwischen NaCl-Konzentration an der Macula densa, Reninaktivität im JGA und Höhe des Glomerulumfiltrates auch unter den Bedingungen des experimentellen akuten Nierenversagens Gültigkeit besitzen.

Ein weiterer Hinweis für eine intrarenale Bildung von vasomotorischem Angiotensin II ergab sich aus den Messungen der Reninaktivität in der Nierenlymphe, die 12-mal höher lag als im Blut der Nierenarterie oder Nierenvene.

Auch aus den Befunden nach Verabreichung von Angiotensinantagonisten, wodurch es möglich war, den nach Ischämie beobachteten Anstieg der Reninaktivität zu verhindern, ergab sich eine Beteiligung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems an der Filtratminderung während des akuten Nierenversagens.

G) LITERATUR

- 1) Ayer, G., A. Grandchamp und T. Wyler:
Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat.
Circ. Res. 29:128-135 (1971)
- 2) Baillie, M.D., F. Rector und D. Seldin:
Angiotensin II in arterial and renal venous plasma and renal lymph in dog.
J. Clin. Invest. 50:119-126 (1971)
- 3) Bank, N., B.F. Mutz und H.S. Aynedjian:
The role of "leakage" of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning.
J. Clin. Invest. 46:695-704 (1967)
- 4) Barenberg, R.L., S. Solomon, S. Papper und R. Anderson:
Clearance and micropuncture study of renal function in mercuric chloride treated rats.
J. Lab. Clin. Med. 72:473-484 (1968)
- 5) Biber, T.U.L., M. Mylle, A.D. Baines, C.W. Gottschalk, J.R. Oliver und M.C. McDowell:
A study by micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats.
Amer. J. Med. 44:664-705 (1968)
- 6) Bohle, A., und K. Thureau:
Funktion und Morphologie der Niere im akuten Nierenversagen. Ein Dialog.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 80. Band (im Druck)
- 7) Boucher, R., J. Menard und J. Genest:
A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidney of rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 45:881-840 (1967)
- 8) Brenner, B.M., I.L. Tsoy und J.M. Daugharty:
The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat.
J. Clin. Invest. 50:1776-1779 (1971)
- 9) Brown, J.J., D.L. Davies, A.F. Lever, R.A. Parker und J.I.S. Robertson:
The assay of renin: Single glomeruli in the normal rabbit and the appearance of the JGA.
J. Physiol. (London) 176:418 (1965)

- 10) Brown, J.J., D.L. Davies, A.F. Lever, R.A. Parker und J.I.S. Robertson:
The assay of renin in single glomeruli and the appearance of the JGA in the rabbit following renal artery constriction.
Clin. Sci. 30:223-235 (1966)
- 11) Brown, J.J., R.I. Gleadle, D.H. Lawson, A.F. Lever, A.L. Linton, R.F. McAdam, E. Prentice, J.I.S. Robertson und M. Tree:
Renin and acute renal failure: Studies in man.
Brit. Med. J. 1:253-258 (1970)
- 12) Brun, C., und O. Munck:
Pathophysiology of the kidney in shock and in acute renal failure.
Prog. Surg. Bd. 4:1-34 (1964)
- 13) Bywaters, E.G.L., und J.K. Stead:
The production of renal failure following injection of solutions containing myohemoglobin.
Q. J. Exp. Physiol. 33:53-70 (1944)
- 14) Chedru, M.F., R. Baethke und D.E. Oken:
Renal cortical blood-flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure.
Kidney Intern. Bd. 1:232-239 (1972)
- 15) Cirksena, W.J., H.I. Keller, G. Bernier und P.E. Teschan:
Pathogenetic studies in a model of pigment nephropathy in the rat.
In: Pathogenesis and Clinical Findings with Renal Failure (U. Gessler, K. Schroder und H. Weidinger, Hrsg.), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 105-117 (1971)
- 16) Cook, W.F., D.B. Gordon und W.S. Peart:
The location of renin in the rabbit kidney.
J. Physiol. (London) 135:46P (1956)
- 17) Cortney, M.A., W. Nagel und K. Thureau:
Micropuncture study of the relationship between flow rate through the loop of Henle and sodium concentration in the early distal tubule.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287:286 (1966)
- 18) Dahlheim, H., P. Granger und K. Thureau:
A sensitive method for determination of renin activity in the single juxtaglomerular apparatus of the rat kidney.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 321:303-315 (1970)

- 19) Dahlheim, H., K. Petschauer und K. Thureau:
Anreicherung und Charakterisierung der Erythrocytenangiotensinase.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 305:105-117 (1969)
- 20) Daugharty, F.M., I.F. Ueki, P.F. Mercer und B.M. Brenner:
Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat.
J. Clin. Invest. 53:105-116 (1974)
- 21) de Vito, E., R.R. Cabrera und J.C. Fasciolo:
Renin production and release by rat kidney slices.
Amer. J. Physiol. 219:1042-1045 (1970)
- 22) DiBona, G.F., und L.L. Sawin:
The renin-angiotensin system in acute renal failure in the rat.
Lab. Invest. 25:528-532 (1971)
- 23) Eisenbach, G.M., und M. Steinhausen:
Micropuncture studies after temporary ischaemia of rat kidney.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 343:11-26 (1973)
- 24) Flamenbaum, W.:
Pathophysiology of acute renal failure.
Arch. Internal Med. 131:911-928 (1973)
- 25) Flamenbaum, W., F.D. McDonald, G.F. DiBona und D.E. Oken:
Micropuncture study of renal tubular factors in low dose mercury poisoning.
Nephron 8:221-234 (1971)
- 26) Flamenbaum, W., M.H. Huddleston und J. McNeil:
Uranyl citrate-induced acute renal failure in the rat.
Proc. 5th Intern. Congr. Nephrol., Mexico City (1972)
- 27) Flamenbaum, W., T.A. Kotchen und D.E. Oken:
Effect of renin immunization of mercuric chloride and glycerol-induced renal failure.
Kidney Intern. 1:406-412 (1969)
- 28) Flanigan, W.J., und D.E. Oken:
Renal micropuncture study of development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure.
J. Clin. Invest. 44:449 (1965)
- 29) Führ, J., J. Kaczmarczyk und C.D. Krüttgen:
Eine einfache Methode zur Inulinbestimmung für Nieren-Clearance-Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern.
Klin. Wochschr. 33:729 (1955)

- 30) Gertz, K.H.:
Transtubuläre Natriumchloridflüsse und Permeabilität für
Nichteлектроlyte im proximalen und distalen Konvolut der
Rattenniere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 276:336 (1963)
- 31) Goormaghtigh, N.:
Vascular and circulatory changes in renal cortex in anuric
crush syndrome.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59:303-305 (1945)
- 32) Goormaghtigh, N.:
L'appareil neuromyoartériel juxtaglomérulaire du rein:
ses reactions en pathologie et ses rapports avec le tube
urinefère.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 124:293 (1937)
- 33) Granger, P., H. Dahlheim und K. Thureau:
Enzyme activities of single juxtaglomerular apparatuses in
the rat kidney.
Kidney Intern. Bd. 1:78-88 (1972)
- 34) Grüner, A.:
Mikropunktionsuntersuchungen zur Funktion des juxtaglome-
rulären Apparates.
Inaugural-Dissertation München (1973)
- 35) Hamilton, P.B., A. Hiller und D.P. van Slyke:
Renal effects of hemoglobin infusions in dogs in hemorrhagic
shock.
J. Exp. Med. 86:477-487 (1947)
- 36) Hartroft, P.M., L.E. Sutherland und W.S. Hartroft:
Juxtaglomerular cells as the source of renin. Further studies
with the fluorescent antibody technique and the effect of
passive transfer of antirenin.
Can. Med. Assoc. J. 90:163 (1964)
- 37) Harrison, H.E., H. Bunting, N.K. Ordway und W.S. Albrink:
The pathogenesis of the renal injury produced in the dog
by hemoglobin or methemoglobin.
J. Exp. Med. 86:336-356 (1947)
- 38) Hayes, J.M., J.M.B. O'Connell, L. Siegel, F.H. Pryce, G.E. Schreiner:
Renal renin and renin release in acute renal failure in
the rat, abstracted.
Fed. Proc. 27:629 (1968)
- 39) Henry, L.N., C.E. Lane und M. Kashgarian:
Micropuncture studies of the pathophysiology of acute renal
failure in rat.
Lab. Invest. 19:309 (1968)

- 40) Hollenberg, N.K., M. Epstein, S.M. Rosen, R.I. Basch, D.E. Oken und J.P. Merrill:
Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential cortical ischemia.
Medicine 47:455-474 (1968)
- 41) Hollenberg, N.K., D.F. Adams, D.E. Oken, H.L. Abrams und J.P. Merrill:
Acute renal failure due to nephrotoxins. Renal hemodynamics and angiographic studies in man.
N. Engl. J. Med. 282:1329-1334 (1970)
- 42) Horky, K., J.M. Rojo-Ortega, J. Rodriguez, R. Boucher und R. Genest:
Renin, renin substrate and angiotensin I-converting enzyme in the lymph of rats.
Amer. J. Physiol. 220:307-311 (1971)
- 43) Jaenike, J.R.:
The renal lesion associated with hemoglobinemia: A study of the pathogenesis of the excretory defect in the rat.
J. Clin. Invest. 46:378-387 (1967)
- 44) Kokot, F., und J. Kuska:
Plasma renin activity in acute renal insufficiency.
Nephron 6:115-127 (1969)
- 45) Lalich, J.J.:
Urine volume, non protein nitrogen and pigment cast studies in rabbits with hemoglobinuric nephrosis.
Amer. J. Med. Sci. 219:65-70 (1950)
- 46) Lever, A.F., und W.S. Peart:
Renin und angiotensin like activity in renal lymph.
J. Physiol. (London) 160:548 (1962)
- 47) McDonald, F.D., G. Thiel, D.R. Wilson, F. DiBona und D.E. Oken:
The prevention of acute renal failure in the rat by long-term saline loading: A possible role of the renin-angiotensin axis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131:610 (1969)
- 48) Meyer, D.:
Normale und pathologische Morphologie des JGA.
In: Fortschritte der Nephrologie, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, S. 443-444 (1971)
- 49) Munck, C.:
Renal circulation in acute renal failure.
Blackwell, Oxford (1958)

- 50) Ochoa, E., S. Finkielman und A. Agrest:
Angiotensin blood levels during the evolution of acute renal failure.
Clin. Sci. 38:225-231 (1970)
- 51) Oken, D.E., M.J. Arce und D.R. Wilson:
Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. Micropuncture study of the development of oliguria.
J. Clin. Invest. 45:724 (1966)
- 52) Olbricht, Ch., J. Takabatake, J. Mason und K. Thurau:
Tubulo-glomerular feedback and inulin permeability after renal ischemia.
Frühjahrstagung der Dt. Physiol. Ges., Hannover (1974)
- 53) Oliver, J., M. McDowell und A. Tracy:
The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury: Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode.
J. Clin. Invest. 30:1307-1351 (1951)
- 54) Peters, J.T.:
Oliguria and anuria due to increased intrarenal pressure.
Annals Internal Med. 23:221-236 (1945)
- 55) Rector, F.C., F.P. Brunner und D.W. Seldin:
Mechanism of glomerulotubular balance. I. Effect of aortic constriction and elevated ureteropelvic pressure on GFR, fractional reabsorption, transit time and tubular size in the proximal tubule of the rat.
J. Clin. Invest. 45:590 (1966)
- 56) Renner, E.:
Critical appraisal of the measurement of renal blood flow using inert gas mixture.
Proc. 2nd Intern. Congr. Nephrol., Prag (1963)
- 57) Reubi, F.C., N. Gossweiler und R. Gürtler:
Renal circulation in man studied by means of dye-dilution method.
Circulation 33:426-442 (1966)
- 58) Richards, A.N.:
Direct observation of change in function of the renal tubule caused by certain poisons.
Trans. Amer. Assoc. Phys. 44:64-74 (1929)
- 59) Ruiz-Guinazu, A.:
Alterations of the GFR in acute renal failure.
In: Symposium of Pathogenesis and Clinical Findings with Renal Failure (Hrsg. Gessler, Schröder und Weidinger), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 23 (1971)

- 60) Ruiz-Guinazu, A., J.B. Coelho und R.A. Paz:
Methemoglobin-induced acute renal failure in the rat.
Nephron 4:257 (1967)
- 61) Schnermann, J., F.S. Wright, J.M. Davis, W. v. Stackelberg
und G. Grill:
Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-
glomerular feedback.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 318:147-175 (1970)
- 62) Schnermann, J., W. Nagel und K. Thureau:
Die fröhdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach
renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287:296-310 (1966)
- 63) Schnermann, J.:
Der tubuloglomeruläre Rückkopplungsmechanismus.
Ges. für Nephrol., Innsbruck (1974)
- 64) Steinhausen, M.:
Eine Methode für Differenzierung proximaler und distaler
Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre Anwen-
dung zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeiten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 277:23-35 (1963)
- 65) Suc, J.M.:
Ref. in: Brun, C., und O. Munck
Prog. Surg. Bd.4:1-34 (1964)
- 66) Suzuki, T., und F.K. Mortoti:
Electron microscopic studies of acute tubular necrosis.
Early changes in lower tubules of rat kidney after sub-
cutaneous injection of glycerine.
Lab. Invest. 23:15 (1970)
- 67) Tanner, G.A., K.L. Sloan und S. Sophason:
Effects of renal artery occlusion on kidney function in
the rat.
Kidney Intern. 4:377-384 (1973)
- 68) Thiel, G., F.D. McDonald und D.E. Oken:
Micropuncture studies of the basis for protection of renin
depleted rats from glycerol-induced acute renal failure.
Nephron 7:67-79 (1970)
- 69) Thureau, K.:
Pathophysiologie des akuten Nierenversagens.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 49 (1970)

- 70) Thurau, K., H. Dahlheim, A. Grüner, J. Mason und P. Granger:
The dependence of renin activity in the single JGA of the
rat nephron upon NaCl in the fluid of the macula densa seg-
ment.
Proc. 25th Intern. Congr. Physiol. Sci., Bd. 9:564 (1971)
- 71) Thurau, K., und J. Mason:
The intrarenal function of the juxtaglomerular apparatus.
In: Physiology of the Kidneys and Urinary Tract (Hrsg.
K. Thurau), Intern. Review of Physiology, MTP Intern.
Review of Science, Butterworths, London - University Park
Press, Baltimore, Bd. 6, S. 357-389 (1974)
- 72) Tu, W.H.:
Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other
renal diseases associated with hypertension.
Circ. 25:189 (1962)
- 73) Vander, A.J.:
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin
secretion in the anesthetized dog.
Amer. J. Physiol. 209:659-662 (1965)
- 74) Weber, P., E. Held, E. Uhlich und J. Eigler:
Reaction constants of renin in juxtaglomerular apparatus
and plasma renin activity after renal ischemia and hemorrhage
Kidney Intern. (im Druck)
- 75) Wathen, R.L., W.S. Kingsbury, D.A. Stouder, E.G. Schneider
und H.H. Rostorfer:
Effects of infusion of catecholamine and angiotensin II on
renin release in anesthetized dogs.
Amer. J. Physiol. 209:1012 (1965)

Herrn Professor Dr. Klaus Thureau danke ich für die Überlassung des Themas, die vielseitigen Arbeitsmöglichkeiten in seinem Labor und das stete Interesse an der Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Privatdozent Dr. H. Dahlheim danke ich für die Möglichkeit, die Reninbestimmungen in seinem Labor durchführen zu können, sowie Frau Schmidmeier und Frau Meffert für die gewissenhafte Ausführung der Messungen.

Mein besonderer Dank gilt Fräulein Ch. Jenke für ihre Freundlichkeit, die vorliegende Arbeit zu schreiben.

- . - . - . -

LEBENS LAUF

Am 3. Januar 1948 wurde ich als erstes von vier Kindern des Professor Dr.med. Dietrich Vogt und seiner Ehefrau Eva, geb. Hoppe, in München geboren. Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule in München. 1958 trat ich in das Städtische Luisengymnasium in München ein, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1967/1968 begann ich das Medizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover. Nach dem Physikum im Frühjahr 1970 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität nach München über. Während der Zeit meines klinischen Studiums war ich als Doktorandin am Physiologischen Institut der Universität München bei Herrn Professor Dr. K. Thureau tätig. Im Juni 1973 bestand ich das Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich am Nymphenburger Krankenhaus in München bzw. an der Chirurgischen Klinik in Köln-Merheim. Seit dem 1. Oktober 1974 bin ich als Assistenzärztin an der I. Frauenklinik der Universität München tätig.

